DE VERSCHUIVING NAAR LINKS VOLGENS ARNETH – SCHILLING IN HET NEUTROPHIELE BLOED-BEELD EN HARE PRACTISCHE BETEEKENIS

B. J. Q. VAN TILBURG

DE VERSCHUIVING NAAR LINKS VOLGENS ARNETH – SCHILLING IN HET NEUTROPHIELE BLOEDBEELD EN HARE PRACTISCHE BETEEKENIS

DE VERSCHUIVING NAAR LINKS VOLGENS ARNETH—SCHILLING IN HET NEUTROPHIELE BLOEDBEELD EN HARE PRACTISCHE BETEEKENIS

ACADEMISCH PROEFSCHRIFT
TER VERKRIJGING VAN DEN GRAAD VAN DOCTOR IN DE GENEESKUNDE AAN DE UNIVERSITEIT VAN AMSTERDAM, OP GEZAG VAN DEN RECTOR-MAGNIFICUS D$^{R.}$ J. K. A. WERTHEIM-SALOMONSON, HOOGLEERAAR IN DE FACULTEIT DER GENEESKUNDE, IN HET OPENBAAR TE VERDEDIGEN OP DINSDAG 13 JUNI 1922, DES NAMIDDAGS TE 5 UUR

DOOR

BERNARDUS JOSEPHUS QUIRINUS VAN TILBURG

GEBOREN TE GORINCHEM

DRUKKERIJ „HET KLAVERBLAD" — 1922 — 's-GRAVENHAGE

Digitized by the Internet Archive
in 2025

https://archive.org/details/deverschuivingna0000bern

Aan de nagedachtenis van mijn Vader

Aan mijne Moeder

Bij het einde mijner academische studie is het mij een welkome taak mijn welgemeenden dank te brengen aan U, Hoogleeraren en lectoren der Medische en Natuur-Philosophische Faculteiten van Utrecht en Amsterdam en aan allen, die aan mijne wetenschappelijke vorming leiding hebben gegeven. Maar vooral aan U, Zeergeleerde STUMPFF, ben ik zeer, zeer veel verschuldigd: moge het U eene voldoening zijn, dat ik er trotsch op zal blijven onder Uwe leiding assistent te zijn geweest en Uw leerling te zijn. Veel heb ik geleerd van Uw helder inzicht en Uwe scherpe critiek. Uwe energie en werklust zullen mij een voorbeeld en een prikkel zijn.

U, Hooggeleerde RUITENGA, Hooggeachte Promotor, breng ik mijn dank voor de belangstelling, die Gij in het onderwerp van mijn proefschrift hebt betoond, voor Uwe welwillende critiek, voor de wijze lessen in Uw kliniek van U ontvangen.

U, Hooggeleerde WERTHEIM-SALOMONSON, dank ik voor de vele leerzame uren, die ik in Uwe voortreffelijke Röntgeninrichting mocht doorbrengen.

Hooggeachte Heer KEULEMANS, Uwe bereidwilligheid en Uwe vriendschappelijke hulp zullen mij bijblijven als een zeer aangename herinnering.

Jullie gedenk ik graag, clubgenooten, die voor mij in zoo vele opzichten meer zijt geweest dan studievrienden.

Inleiding.

Het is nu ongeveer achttien jaar geleden, dat J. Arneth, toenmaals nog assistent, zijn eerste publicaties in het licht gaf, waarin hij het wezen der verschuiving naar links van de neutrophiele cellen uiteenzette. Het is een verjongingsbeeld van de neutrophiele cellen, het verschijnen van jeugdige en nog niet rijpe vormen in het perifere bloed. De naam „verschuiving naar links" is vrij willekeurig gekozen, omdat de jongere cellen het eerst in het schema stonden en dus meer naar links dan de oudere: Arneth had even goed, zooals hij zelf zegt, deze verandering de verschuiving naar boven, naar de myelocyten toe kunnen noemen.

Verschillende onderzoekers hebben op alle mogelijke wijzen beproefd de veranderingen uit te leggen als „Täuschung" en gevolg van fixatie en kleuring: het feit der verschuiving is nu echter niet meer te ontkennen, al steunt de verklaring ervan nog te veel op hypothesen. Toch is aan Arneth's verschuiving nog niet zooveel aandacht geschonken en is zij nog niet zooveel beschouwd als men dat wel zou wenschen en de redenen daarvoor zijn gedeeltelijk van practischen aard (Arneth's schema is zeer ingewikkeld), gedeeltelijk gevolg van te eenzijdig onderzoek en te veel getheoretiseer.

Tegelijk met het historisch overzicht betreffende de ontwikkeling van het vraagstuk heb ik de critiek willen geven van ons weten in 1920 en die van mij zelf na mijn eigen onderzoekingen, maar heb getracht de beschouwing toch

werkelijk overzichtelijk te doen blijven en duidelijk naar voren te brengen, welke onderzoekingen naast critiek nieuwe gezichtspunten ontwikkeld hebben na Arneth's eerste waarnemingen. Reeds nu kan gezegd worden, dat Arneth zijn zijn vinding theoretisch vasthoudt, zooals hij haar in 1904 in zijn monographie verkondigde en zoo goed als niets aan zijn methodiek veranderde.

Historisch critisch overzicht.

Na de baanbrekende werken van Ehrlich, waardoor het mogelijk werd het bloed morphologisch te bestudeeren, volgden talrijke onderzoekeningen bij verschillende ziektetoestanden. Türk (1898) en Rieder (1892) schreven eene monographie over het bloedbeeld bij infectieziekten, waarbij ook morphologisch onderzoek was geschied. De belangrijkste cellen voor studie waren wel de neutrophiele leucocyten, die toch werden beschouwd te bevatten de beschuttende en afwerende kracht bij schadelijke invloeden: zij konden actief optreden (phagocytentheorie van Metschnikoff) en bepaalde stoffen afscheiden (zijketentheorie v. Ehrlich; immuniteit door antitoxische en bactericide stoffen). Het aantal der leucocyten werd bij alle mogelijke ziekten bepaald en ook de differentiaaltelling doorgevoerd en veel werd hieruit besloten voor diagnose en prognose der ziekten. Theorien over het ontstaan der leucocytose en leucopenie werden opgesteld even talrijk als uiteenloopend en hypothetisch.

Maar de veranderingen, welke te zien zijn aan de kernen der neutrophiele polynucleaire cellen bij elke infectieziekte en bijna elken pathologische toestand werden steeds verwaarloosd en niet begrepen. C. Schindler vermeldde wel, dat hij in vele gevallen van alle mogelijke ziekten als typhus, malaria, pernicieuze anaemie min of meer talrijke myclocyten in het bloed vond, — wij staan nu wat weifelend tegenover die vondsten — maar in den chaos van de min of meer gebochte en ingedeukte en gelobde kernen der neutrophiele cellen kon geen weg gevonden worden. En Arneth begon dus, waarover anderen nog

niet hadden gesproken, de kernvorm bij gezonde en ziekelijke toestanden nauwkeurig te bestudeeren, om daarin zoo mogelijk een wetmatigheid te kunnen onderkennen. Aan de prioriteit van Arneth's inzicht valt niet te twijfelen, al werd die later van verschillende kanten o.a. voor Pappenheim en Schindler opgeeischt. Schindler's artikel verscheen ongeveer een half jaar na de eerste publicaties van Arneth (Deutsch Med. Woch. 1904, Nos. 3 en 4) en in dat artikel van Schindler is de indeeling zoo vaag en onduidelijk, dat men geneigd is zijn techniek als niet feilloos te beschouwen, waardoor zijn onderzoek zeer veel van zijn waarde verliest en het geen nut heeft, het hier uitvoeriger te bespreken.

Joseph Arneth had zich van af het laatst der vorige eeuw bezig gehouden met het morphologisch bloedonderzoek bij verschillende bloedziekten en was daarbij opmerkzaam geworden op den verschillenden vorm en bouw, die de witte bloedcellen konden bezitten. Daar de neutrophiele cellen de meeste afwijkingen schenen te vertoonen en het te onoverzichtelijk zou worden, tegelijkertijd ook lympho- en monocyten te beschouwen, begon hij met de neutrophiele cellen, die bovendien $\pm$ 70 % der leucocyten uitmaken. Dit is volkomen begrijpelijk, als men nagaat, hoe Arneth in den beginne te werk ging en als men ziet, hoe ongelooflijk veel tijd moet besteed zijn aan een nieuw onderzoek en dat op zulke wijze. Arneth wilde n.l. de grootte van elke neutrophiele cel opschrijven en tevens den kernvorm afbeelden. Daartoe maakte hij cirkeltjes ter grootte van de verschillende leucocyten, zooals hij ze zag bij bepaald oculair en immersielens van Leitz-microscoop en teekende zoo 100 leucocyten. De meting van elke cel was natuurlijk een onbegonnen werk en daarom nam Arneth zijn toevlucht tot enkele maten van cirkeltjes, waardoor dus een aantal leucocyten bijeen werd genomen. Die cirkeltjes hadden een doorsnee van $7^1/_4$ m.m., $8^1/_2$ m.m. en $9^1/_4$ m.m., wat beteekende, dat de ware grootte der cellen was van 11—16—22 μ (Zooals men ziet was dit een groote maat, te groot eigenlijk, daar de meeste neutrophiele leucocyten 9—12 μ zijn).

Arneth gebruikte Ehrlich's Triacidkleuring, om vooral geen andere cellen onder de neutrophiele te rekenen. Over die kleuring is Arneth tot in den treure aangevallen door ongeveer alle onderzoekers en hij heeft dan ook later de Triacidkleuring vervangen door eene panoptische, daar deze vooral ter bestudeering der kernen veel beter beelden geeft, maar steeds zegt Arneth heel terecht, dat hij aan zijn meening niets heeft behoeven te wijzigen en dat bij alle kleuringen dezelfde physiologische beelden worden gevonden. Misschien heeft naar mijne meening de Triacidkleuring het voordeel, dat de dunne verbindingsdraden tusschen de kernsegmenten niet goed worden gezien en men eerst de breedere kernbruggen ziet, zoodat het dan niet zoo moeilijk wordt, in sommige gevallen te besluiten, of men voor zich heeft een werkelijk gesegmenteerde dan wel een nog niet gesegmenteerde cel.

Wat betreft de chromatinlichaampjes, die Arneth zag bij de Triacidkleuring; deze worden evengoed gezien bij de May-Grünwaldkleuring: zij zouden eene beteekenis hebben voor het rijpingsproces der kernen, daar zij talrijker in aantal worden bij de verdere segmenteering van den kern. Bij latere onderzoekingen echter wordt hieromtrent weinig of niets meer gemeld, zoodat de beteekenis ervan toch niet overmatig groot is geweest.

De eerste teekening geeft een overzicht hoe Arneth's bloedbeeld in ± 1902 in nuchteren toestand eruit zag. Hij maakte 5 indeelingen naar den kernvorm en 9 (of bij anderen weer meer) naar de grootte der cel: dit is dus nog uit den tijd toen hij elke cel mat.

Arneth maakte ook reeds eene onderverdeeling van klasse I in drie klassen, voerde die nog niet door, omdat het onderscheid en beeld toch al ingewikkeld genoeg waren. Toen echter vele onderzoekers later de meeste aandacht gingen schenken aan die klasse I en deze weer onderverdeelden en nieuwe namen invoerden, kwam Arneth daartegen op en vroeg zijn oorspronkelijk gegeven namen te willen volhouden. Hij onderscheidde klasse I in: M(yelocyten).

W(eniggbuchtet)cellen: neutrophiele eenkernige cellen met weinig ingedeukten kern.

T(ief gebuchtet)cellen: neutrophiele eenkernige cellen met diep ingekerfde kern.

Als grens tusschen deze laatste twee soorten werd gesteld, wanneer de indeuking de helft van de dikte van den kern als blaasje gedacht had bereikt.

Die T.-cellen werden ook direct al onderscheiden in drie soorten, n.l. waar de kern nog een staaf was en alleen diep ingebocht, dus zuiver hoefijzervormig; waar de kern veel insnoeringen had, zoodat bijna de continuiteit werd verbroken en een kernsoort tusschen deze twee uitersten in. Arneth geeft wel toe, dat hier nogal vrij spel wordt gelaten aan persoonlijk inzicht.

In klasse II heeft de kern twee deelen en die kerndeelen kunnen een „Schlinge" vorm (S) hebben of volkomen rond zijn (K). De ronde vorm wijst weer op een jonger zijn en de ontwikkeling gaat dus van rond over Schlinge-vorm naar deeling van zulk een kerndeel. De verdeeling der kerndeelen in S(schlinge) en K(ronde kern) lijkt mij vrij moeilijk en willekeurig; zoodra n.l. een kerndeel eenige concaviteit heeft of lang wordt, al is het dan recht, heet het S. Het is opmerkelijk hoe weinig onderzoekers deze onderscheiding hebben doorgevoerd en te opmerkelijker daarom, dat Arneth in zijn monographie van 1920 nog hardnekkig vasthoudt aan die indeeling. Niet alleen dat de indeeling in K en S deelen zeer vaak willekeurig moet zijn, dat zij veel tijd kost, dat Arneth niet heeft kunnen aantoonen, dat die indeeling eenig practisch nut heeft, maar Arneth heeft ook theoretisch zeer zwakke gronden er voor en wanneer wij verder weten, op hoe grove wijze een uitstrijk- of dekglaspreparaat wordt gemaakt, kan het bijna niet anders of zulk een teer kerstukje moet door de bewerking licht van vorm veranderen. Ook zegt Arneth later zelf als hij aan de verschillende grootte der cellen met weinig gedifferentieerden bleeken kern weinig beteekenis toekent, dat de mogelijkheid bestaat, dat door het grove proces van uitstrijken

enz. een kleinere cel zoo vervormd wordt, dat zij grooter wordt en dit dus artefact is.

Verder hebben de donkerveldonderzoekingen van Brugsch en Schilling toch wel bewezen, dat die vormen aanhoudend veranderen, hetzij actief, hetzij passief.

Het spijt mij hier al van een zoo volkomen andere overtuiging te zijn als Arneth. Hij stelt het wel wat optimistisch voor, als hij zegt, dat er nu en dan exemplaren zijn, die moeilijkheden opleveren voor de indeeling; ik persoonlijk twijfelde wel in de helft der gevallen, die ik hierop onderzocht.

Het is al vaak moeilijk genoeg te zeggen, of een kern uit 3 of meer segmenten bestaat; hoe vaak liggen de segmenten niet over elkaar heen, zijn in elkaar verward of vertrokken.

Al spoedig liet Arneth de meting der cellen en nateekening van de kern achterwege en voerde hij schemata in, waarbij de cellen naar het aantal kernsegmenten werden ingedeeld. Het heeft weinig nut die verder na te gaan en te bespreken. Een eenvoudig schema voor de indeeling is:

Kl. I			Kl. II		Kl. III			Kl. IV.	
M.	W.	T.	2K.	2S.	1K. 1S.	3K.	2K. 1S.	1K. 2S.	3S.	4K.	3K. 1S.

Kl. IV			Kl. V en meer				
2K. 2S.	1K. 3S.	4S.	5K.	4K. 1S.	3K. 2S.	2K. 3S.	1K. 4S	5S.

Dit heet het qualitatieve neutrophiele bloedbeeld of Arneth'sche bloedbeeld of Arneth's verschuivingsbeeld. Welk een enorm werk door Arneth is verricht, kan men beoordeelen als men zijn eerste teekeningen en schemata ziet. In zijn eerste schema is de physiologische verdeeling der neutrophiele cellen aldus:

Kl. I 4 %. Kl. II 21 %. Kl. III 48 %. Kl. IV 23 %. Kl. V 4 %.

Klasse I wordt dus dan onderverdeeld in M(myelocyten) cellen met ronden, weinig chromatinrijken kern, amblychromatisch.

In W-cellen: neutrophiele cellen met weinig ingedeukten plompen bleeken kern of een kern, die niet meer geheel rond

is b.v. ovaal. Hierbij moet ik opmerken, dat bij het uitstrijken licht zulk een ronde waterrijke kern iets kan veranderen van vorm tot ovaal toe; ik reken die cellen dan ook altijd bij de myelocyten. De indeuking mag hoogstens gaan tot op de helft van de kern als blaasje beschouwd. Ook dit is weer een zeer moeilijk punt in de practijk, als men zich houdt aan de indeeling van Arneth. Voor de rechte staafvormige kern (worstvormig) is in dit systeem eigenlijk geen plaats.

In T-cellen: de eenkernige neutrophiele cel met diep ingedeukten kern en de cel, waar in de kern geen staaf meer is, maar op verschillende plaatsen insnoeringen vertoont of waar in van de kern uitloopers uitgaan in den vorm van kleine, wat langgerekte bolletjes of spitsvormen.

Bij lang zoeken vindt men in de physiologische bloedbeelden een enkele W-cel.

De grens tusschen dunneren kerndraad en breedere kernbrug, hetgeen van uiterst veel belang is voor de beoordeeling, in welke klasse een cel thuis hoort, is moeilijk te beschrijven; toch is het een groot nadeel als daarin te veel wordt overgelaten aan subjectief inzicht. Naar mijne meening moet men de cel rekenen tot een hoogere klasse (dus in kl. II bij twijfel of de cel in kl. I behoort) als men maar eenigszins weifelt: men moet in de kernbrug duidelijk kernstructuur zien.

Er mag nogmaals op gewezen worden, dat Arneth reeds in z'n eerste werk de indeeling der T-cellen gaf en die dus later niet nieuw gevonden mocht worden genoemd, al had Arneth die verdeeling nog niet doorgevoerd. Daarom werd door Arneth in 1911 het voorstel gedaan de W en T-cellen ieder een onderklasse te geven, te weten:

M(myelocyten): blijven gehandhaafd.

Wa cellen: de cellen tot dan toe W-cellen genoemd.

Wb cellen: de eerste soort T-cellen.

Ta cellen: de derde soort der T-cellen.

Tb cellen: De tweede soort der T-cellen.

In de Wb cellen is de kern een schlinge, glad, worstachtig, plomp breed, bleek.

In de Ta-cellen is de kernstaaf smaller, lang gerekt met beginnende insnoeringen.

In de Tb-cellen heeft de kernstaaf diepere insnoeringen, is zij sterker gekleurd en nog smaller.

Arneth wilde dus de Te en Td cellen van Zelenski, de metamyelocyten van Pappenheim, de jeugd- en staafkernige cellen van Schilling afgeschaft hebben.

Ik wil hieraan eenige opmerkingen alreeds vastknoopen: vooreerst zeggen de namen Wa, Wb, Ta, Tb cellen absoluut niets omtrent de kernvorm, maar ook de Ta en Tb cellen zijn niet te onderscheiden, immers het is uiterst moeilijk te beoordeelen, of een inkerving wat dieper of minder diep gaat, als er 2 of 4 inkervingen zijn. Wat de meerdere kleuring der kernen betreft, ook dit is een zeer willekeurige indeeling en te veel afhangend van de kleurmethode. Een zeer practische opvatting daaromtrent had Schilling, die sprak van jeugdvormen (daaronder de metamyelocyten rangschikkend) en van staafkernige cellen. Ook hier echter weer bezwaren: vooreerst zijn zoowel de staafkernige cellen als de jeugdvormen beide jongere, nog niet rijpe vormen en zegt het woord jeugd niets, kan hoogstens verwarring geven, daar verschillende schrijvers o.a. ook Arneth meenen, dat Schilling de cel met staafvormige kern alreeds als oud beschouwt. Dan wat den naam staafvormig betreft, merk ik op, dat, wanneer men dien kernvorm der zoogen. staafkernige cellen beschouwt, die allerminst een staaf gelijkt, maar eerder een parelsnoer of rozenkrans. Deze kern is werkelijk polymorf en deze naam zou wat zeggen tegenover polynucleaire d.i. gesegmenteerde cel, omdat wij toch allen weten, dat die polynucleaire kern niet zuiver polynucleair is — behoudens in gedegenereerden vorm — maar die naam eenmaal burgerrecht heeft verkregen en een een scherp omschreven begrip voorstelt. Bovendien heeft de jeugdvorm van Schilling een zuivere staafvorm, hetzij recht, hetzij gebogen en de minste verdikking ervan doet den kern reeds naar een volgende klasse verhuizen.

Ik zou eene indeeling aldus wenschen:

Myelocyten, Metamyelocyten (zie verklaring later), staafkernige cellen; cellen met aangeduid gesegmenteerden of polymorfen of rozenkransvormigen kern; gesegmenteerde of polynucleaire cel. Zooals echter Arneth zeer juist opmerkt, is er al zooveel verwarring gesticht door alle verschillende namen, dat het het beste is zich aan eene redelijke indeeling te houden. De geschikste is mij gebleken de indeeling volgens Schilling: deze is logisch en nauwkeurig en ik zal mij dus bij mijn onderzoekingen aan het Schilling-schema houden.

Arneth stelt bovendien nog eenigszins de Wa, Wb en gedeeltelijk de Ta cellen tezamen tegenover de Tb cellen, n.l. de kern is minder pyknotisch, breeder, de kernmassa is meer homogeen en zwakker kleurbaar: de structuur staat nog dichter bij den blaasvormigen myelocytenkern. De kern der Tb cellen is sterk pyknotisch, smaller, ds structuur is eene duidelijke, met chromatinknoopen bezette „gefelderte" netstructuur. Arneth geeft toe, dat vaak in zijn kl. II cellen zijn, waarvan de kernen nog duidelijk de meer jeugdige karaktertrekken der Wa en Wb cellen dragen. Het kersegmenteeringsproces kan nl. plaats hebben, voordat de inwendige kernrijping al even ver is gevorderd. Een wat vreemd idee, als men die segmenteering als teeken van rijping van den kern beschouwt. Men vindt, zegt Arneth, die jeugdeigenschappen van de kern der gesegmenteerde cellen echter alleen in pathologische gevallen: als er behoefte is aan cellen.

Eenige vragen blijven in Arneth's overzicht onbeantwoord of liever onaangeroerd, maar deze zijn toch van zeer groot belang voor het beoordeelen van zijn geheele systeem. Hoe stelt Arneth zich voor, dat de cellen van kl. II te gronde gaan, d.w.z. komen alle cellen in klasse V of niet? Hoe lang duurt dat rijpingsproces der kernen? Over den levensduur der neutrophiele leucocyten heb ik zeer weinig gelezen. De Haan zegt in zijn Dissertatie in 1920, dat zij weinig weerstandsvermogen hebben en in 't algemeen snel (hoe snel?) te gronde gaan. Buiten het lichaam zijn proeven bekend van Haberlandt, die kikkerleucocyten eenige weken en van Deetjen, die menschen-

leucocyten eenige dagen in het leven hield bij eene temperatuuur van 15—20° C. Zähn zag nog na 2 maanden bewegingen aan leucocyten, die hij in steriele lymphe had opgevangen. Omtrent den mogelijken levensduur der erythrocyten weten wij iets door de bloedtransfusie en resistentiebepalingen en omtrent dien der lymphocyten door het aantal, dat dagelijks door den ductus thoracicus vloeit (proeven op honden). Is het zeker, dat de neutrophiele cellen rijp uit het beenmerg komen en hoeveel segmenten hebben dan de leucocyten in de venae, die voeren uit het beenmerg? Daarover schrijft Arneth niets. Schilling weet niet zeker, of de 4% staafkernige cellen zich nog in het bloed segmenteeren, houdt het wel voor mogelijk. Als het rijpingsproces inderdaad in het bloed plaats vindt van 2 naar 3, 4, 5 segmenten, waarom dan niet van bijna gesegmenteerd tot geheel gesegmenteerd? Waarom moeten wij aannemen, dat die staafkernige normale neutrophiele cellen als zoodanig te gronde gaan, terwijl alle andere rijper en rijper worden: of is er geen essentieel verschil tusschen jongere en oudere cellen? Verder: er zijn vele Tb. cellen, waarin de aanleg der segmenten in de kern meer dan tweevoudig is: men ziet als het ware op 4 of 5 plaatsen in de kern tegelijk het segmenteeringsproces bijna voltrokken: wat voor reden nu is er om niet aan te nemen dat ineens een kl. IV-cel ontstaat in plaats van dat eerst kl. II, dan kl. III doorloopen wordt? Hoe stelt Arneth zich dat voor?

Het is nog steeds niet uitgemaakt of de cellen uit klasse III in 't algemeen zeker ouder zijn dan die uit klasse II, wel moet worden aangenomen, zegt Arneth, dat die uit kl. II ouder zijn dan die uit kl. I. Arneth ziet hiermede dus geheel af van Schilling's inzicht omtrent de gedegenereerd staafkernige cellen. Weidenreich gaat hierin met hem mede, Pappenheim in geenen deele.

Volgens Arneth spreekt de vaste verdeeling der cellen over de verschillende klassen er voor, dat de kernontwikkeling ook over die klassen loopt: dit zal niemand tegenspreken, alleen blijft de wijze, waarop die ontwikkeling geschiedt onzeker, n.l.

geleidelijk van de eene naar de volgende klasse of ineens van kl. I naar b.v. kl. IV. Wanneer men de lijsten der verdeeling der cellen van de verschillende schrijvers nagaat, dan zijn er zeer groote verschillen op te merken in de percentagewijze verdeeling der cellen over de verschillende klassen en in het aantal van kl. I tegenover de andere klassen en worden ook in kl. I getallen als physiologisch genoemd, die zeker niet als zoodanig kunnen gelden. (Over de verdeeling der cellen in kl. II—V zullen we verder zwijgen). Arneth beweert dat er ziekelijke processen zijn, waarbij de verschuiving naar links zich alleen manifesteert in veranderingen in kl. II—V: hij haalt echter geen voorbeelden aan en persoonlijk heb ik er niet op onderzocht maar het lijkt mij, gezien de geweldige verschillen der cijfers in die klassen door de verschillende onderzoekers genoemd, dat die verschuiving van geen belang kan zijn: om een voorbeeld te geven noemt Arneth in zijn tweede physiologisch bloedbeeld in de IIe kl. een veel hooger getal dan in zijn eerste schema, n.l.:

2e schema.

Kl. I 5%; Kl. II 35%; Kl. III 41%; Kl. IV 17%; Kl. V 2%;

1e schema.

Kl. I 4%; Kl. II 21%; Kl. III 48%; Kl. IV 23%; Kl. V 4%.

Arneth schijnt echter zijn eigen opgesteld doorsneebloedbeeld niet geheel te vertrouwen, daar hij daarvoor veel pas „genezen" patiënten onderzocht, die in het reconvalescentietijdperk neiging vertoonen tot „verschuiving naar rechts". (Ik vind het nogal bedenkelijk voor een physiologisch bloedbeeld dan van zulke personen uit te gaan). Ik wil dan ook opmerken, dat 5% in kl. I d. w. z. één staafkernige op 20 gesegmenteerde neutrophiele cellen inderdaad wel iets naar rechts verschoven beteekent, daar wij gewoonlijk niet hooger vinden dan een staafkernige op 13—17 gesegmenteerde cellen, hetgeen dan volkomen klopt met de door Arneth onderzochte patiënten. Over de bezetting der andere klassen heb ik geen oordeel, daar ik Schilling's schema volgde. Het is mij niet gelukt Arneth's monographie van 1904 in handen te krijgen, maar

naar Schilling mij schreef, staat zij eigenlijk woordelijk vermeld in Arneth's monographie van 1920. Zooals ik dan ook reeds zeide heeft Arneth zijn opvattingen in verdeeling gehouden, zooals hij ze in zijn eerste publicatie aangaf. De artikelen van Arneth in Deutsch Med. Woch 1904 (No. 2 en No. 3) hoe bescheiden ook in hun omvang, leggen het geheele probleem open. Hier zegt Arneth al en later herhaalt hij het, dat normaliter hoogstens 10% van het aantal neutrophiele in klasse I behoort. Wij beschouwen tegenwoordig een staafkernsge op 10 gesegmenteerde cellen beslist als pathologisch.

Gevallen waar de cellen uit kl. II niet meer in het bloed werden gevonden, zijn niet door Arneth gezien. De mogelijkheid moet worden toegegeven en ik zelf heb enkele ziektegevallen waargenomen met uitputting van het beenmerg waar de cellen uit kl. II ééns geheel, ééns zoo goed als geheel uit het bloed waren verdwenen.

De verschuiving naar links komt tot stand doordat de oudere te gronde gaan en het beenmerg niet of nog niet in staat is celvormen in grooten getale rijpe cellen in voldoend aantal te produceeren: de vernietiging staat dus op den voorgrond. Het wezen der segmenteering is het ouder en rijper worden der neutrophiele cellen en daarbij geeft het aantal segmenten van den kern den relatieven ouderdom der cel aan. Rijpings- en ouderdoms processen loopen parallel van enkelvoudige kern naar kern met 2, 3, 4, 5 en meer segmenten.

In principe heeft elke infectie of intoxicatie in zeker opzicht een eigen vernietigingsbeeld der leucocyten, want hierop komt het bij Arneth aan, die een eigenlijke directe inwerking van de infectie op het beenmerg niet erkent, maar dat beeld wordt zeer vertroebeld door weerstandsvermogen van het individu en den toestand van het lichaam. Arneth komt hiermede tot de kwestie der hyper- en hypoleucocytose (Goldscheider en Jakob), welke namen hij slechts weifelend overneemt en liever spreekt van hyper- hypocytose. Iso- en aniso- voegt hij er voor, hetgeen zeggen wil, dat de verdeeling der neutrophiele cellen over de verschillende klassen physiologisch of patho-

logisch is. De mogelijkheden zijn: iso-anisonormocytose; iso-anisohypercytose; iso-anisohypocytose. Eene isohypercytose bestaat in den vorm van de spijsverteringsleucocytose; eene isohypocytose zou volgens Arneth niet bestaan (volgens latere onderzoekers wel, nl. bij hongertoestanden). Anisonormocytose wordt zeer vaak gevonden en vooral hier komt de geringe beteekenis uit van het kennen van het absolute aantal.

Het verbruik der cellen staat op den voorgrond zegt Arneth en daarmee vervalt voor een zeer groot deel de leer der positieve en negatieve chemotaxis: wel is het mogelijk, dat de cellen worden aangelokt maar dit heeft zoo goed als geen invloed op het bloedbeeld. Negatieve chemotaxis kan de aniso-hypocytose niet verklaren, want men vindt aan de leucocyten de teekenen van den strijd. De primaire hypocytose — alhoewel die van vele kanten niet wordt erkend — spreekt echter zeer sterk tegen Arneth's verbruikstheorie. Het heeft ook geen reden de hypercytose alleen als „entzündlich" te bestempelen, evenmin beteekent de hypercytose de genezing, want ook vermindering van het aantal kan een genezende factor zijn. Het aantal alleen heeft weinig waarde.

Arneth had ook opgemerkt, dat bij klinisch lichte ziektetoestanden somtijds een sterk veranderd bloedbeeld kan worden gevonden en dat het bloedbeeld niet parallel behoeft te verloopen aan het klinische beeld. Er is in relatief weinig gevallen een volledige symmetrie vast te stellen tusschen klinisch ziektebeeld en neutrophiel bloedbeeld. Wat de prognose betreft: bij de zwaarste anisohypocytose kan nog genezing volgen. Frappante voorbeelden daarvan kunnen worden aangehaald, o.a. van Engelsche zijde, nl. Simon, Fleter, Cabot: een patientje in wiens bloed 11 % myeloblasten werden gevonden, genas.

Dat de segmenteering het begin is van degeneratie is moeilijk vol te houden, zoowel op practische als teleologische gronden: het zou zeer vreemd zijn als het lichaam altijd alleen halfkrachtige cellen ter beschikking had ter afweer van schadelijke invloeden. De gesegmenteerde cellen gaan ten gronde, zegt Arneth, omdat zij de meest levenskrachtige, meest „leistungs-

fähige" cellen zijn, die het best antilichamen van alle soort produceeren. De infectie is niet eerder overwonnen voordat de overwinning der leucocyten een voldongen feit is en de leucocyten wat haar aantal en „Beschaffenheit" betreft, weer normaal zijn.

De jongere cellen verschijnen niet eerder in het bloed, voordat de oudere vormen zijn opgebruikt en blijven alleen zoolang het pathologische proces bestaat. Bij het verweer kunnen ook andere cellen een rol spelen: welke weet Arneth niet. De jongere cellen zijn niet in staat zooveel antistoffen voort te brengen als de rijpere en men kan de hypercytose ook aldus verklaren, dat er meer jongere cellen noodig zijn, om hetzelfde effect te bereiken of dat, hoe meer jonge cellen er zijn, zoo meer cellen kans hebben te rijpen. Het zijn alle hypothesen en volkomen ongemotiveerd lijkt het mij persoonlijk bij deze hypothesen beslist te ontkennen, dat de hypercytose een reactie is van het lichaam op den prikkel van het schadelijke agens, door welke factoren dan ook.

Een groote fout heeft Arneth begaan door niet beenmerg zelf te onderzoeken, voor hij zijne theorie opstelde: waar stelt Arneth zich voor, dat het rijpingsproces zich voltrekt: in het beenmerg zelf, in de uitvoerende venae uit het merg, in het perifere bloed, in de venae der buikorganen? Ik kan op deze vraag geen antwoord vinden.

Wat de verworven inmuniteit aangaat meent Arneth, dat de leucocyten de eigenschap veel (bepaalde?) antistoffen te produceeren lang behouden. In dezelfde richting moeten wij de harding van het lichaam zoeken. Arneth voert letterlijk alles tot zijn schema terug: zoo zou er een familiebloedbeeld zijn op te stellen en dit in verband te brengen met natuurlijke immuniteit, dispositie, erfelijkheid, enz.

Resumeeren wij Arneth's theorie: bij de verschuiving naar links komen jonge elementen in het bloed, diê er normaliter niet of in zeer gering aantal in te vinden zijn. Leucocytose en leucopenie (hyper- en hypocytose) zijn louter het gevolg van overmatig gebruik van neutrophiele cellen, tengevolge van den

pathologischen toestand van het individu. Immuniteit is een celproces en wel voornamelijk der neutrophiele leucocyten.

Hiller (onder leiding van E. Grawitz) was een een der eersten die Arneth's systeem critiseerden. De verschillende grootten der cellen is wel van belang. Er is in Arneth's schema veel te veel ruimte voor subjectiviteit. Er zijn normaliter zooveel groote schommelingen mogelijk, dat het zeer moeilijk is eruit te besluiten tot een pathologischen toestand. Hiller ziet de oorzaak der kernveranderingen bij pathologische toestanden in bewegingsverschijnselen van de kernen (kernvereinfachung). Hij vond normaliter 16 % der cellen in klasse I, geeft echter geen enkel schema van zijn onderzoekingen weer. Pappenheim had reeds als zijne overtuiging uitgesproken, dat de voortschrijdende kernpolymorfie de uitdrukking was van eene verandering in den innerlijken bouw van de cel en deze een waarschijnlijk gevolg van het ouder en rijper worden van den cel.

Flesz en Schoszberger publiceerden in 1905 hunne ervaringen met Arneth's onderzoek bij kinderen met infectieziekten. Zij hebben echter blijkbaar een eigenaardige indeeling gevolgd, daar zij bij gezonde kinderen 10% W-cellen en 26% T-cellen vonden. Toch vond Arneth, dat zij in de hoofdzaken het met hem eens waren, nl. zij gingen in veel theorien en hypothesen met Arneth mee. Zij nemen bv. ook aan dat de enorme hoeveelheden neutrophiele cellen te gronde gaan door uiteenvallen en dat daardoor de antistoffen vrij komen (Metschnikoff) en gelooven met Arneth niet aan eene actieve celsecretie van antistoffen. In pathologische gevallen vonden zij tot 55 % W-cellen! Hun onderzoek heeft weinig waarde.

Arneth schreef (Deutsch Archiv Bd. 87, Heft 3 en 4) een artikel, voornl. gericht tegen Flesz en Schoszberger. Veel nieuws zegt hij hierin niet. „Het neutrophiele beeld is een symptoon van de reactie van het organisme tegenover infectie of intoxicatie." De meerkernige cellen staan op het hoogtepunt van hare ontwikkeling. Wij kennen nog niet het beeld van de in de centrale organen zich bevindende neutrophiele leucocyten. Dit

zijn de voornaamste uitspraken. Sommige inzichten heeft hij toch wat gewijzigd. In lichte gevallen is het mogelijk dat geen verschuiving optreedt, nl. als de reservedepots van het lichaam nog voldoende zijn voor hetgeen benoodigd is. Er kan exitus letalis optreden zonder dat het bloedbeeld iets veranderd is. Arneth vindt het het voornaamste van zijn theorie, dat wij het begrip leucocytose en leucopenie naderbij zijn gekomen: eigenaardig daar Arneth's theorie juist hierin sterk faalde. Over de veranderingen in het bloedbeeld na intraveneuze inspuiting van verschillende stoffen en bacterien, publiceerde Arneth ook experimenteele onderzoekingen. Er behoeft bij eene bacteriaemie niet altijd eene hypocytose gevonden te worden, dit hangt volkomen af van de soort bacterien, nl. in hoeverre de neutrophiele leucòcyten bemoeid zijn met de afweer daartegen. De veranderingen in het bloedbeeld kunnen tot stand komen in ongelooflijk korten tijd.

Arneth wil ook de verschuiving naar rechts in het systeem opnemen en daarvoor de namen invoeren van hyper-hypercytose (di-hypercytose), hyper-normo en hyperhypocytose. Bij afgekapselde abcessen vindt men soms een iso-hypercytose, die moet verklaard worden doordat het beenmerg wat hyperplastisch wordt en steeds te veel leucocyten levert.

Türk kon Arneth's idee in zooverre bevestigen, dat het optreden van neutrophiele cellen met plompen chromatinarmen, „gelappten" (wat bedoeld Türk in dit verband met gelappt?) kern op eene zware algemeene infectie wijst. Hij noemt deze cellen „Fieberzellen" en meent, dat zij een gezwollen enkelvoudige kern hebben (hoe rijmt hij dat met het bovengenoemde „gelappt?). Hij wil echter van de verbruikstheorie niets weten en erkent alleen de werking van de giftdosis op de bloedbereidende organen.

„Die Zellen, die zum grözten Teile die Verschiebung des Blutbildes nach links erzeugen, seien gar nicht jugendlich-unreife Zellen, sondern geschädigte reife-blessierte Krieger". Het protoplasma immers vertoont degeneratieve kenteekenen als slechte, wisselende korreling, vacuolen. De kernvorm is dus

regressief. Later geeft hij echter weer toe, dat ook werkelijk onrijpe celvormen kunnen voorkomen.

Arneth wijst op het onredelijke die cellen „Fieberzellen" te noemen, daar zij zoo vaak voorkomen zonder koorts. De leucopenie wordt door Türk verklaard door uitputting van het beenmerg of door beschadiging ervan door giftwerking: de laatste lijkt mij de beste verklaring daar men b.v. bij pernicieuze anaemie of typhus niet zeker van uitputting van het beenmerg kan spreken, want bijna altijd is er nog een omslag in leucocytose mogelijk. Het lijkt mij meer een dysfunctie van het beenmerg.

Türk zegt, dat hij zich niet kon bekwamen in het aanleggen van het Arneth'sche verschuivingsbeeld - hij gelooft echter niet dat een cel met 5 kernsegmenten perse ouder moet zijn dan eene met 2-3 segmenten.

Pappenheim heeft eene andere indeeling als Arneth en onderscheidt metamyelecyten tegenover de gesegmenteerde neutrophiele cellen. Volgens zijne afbeeldingen verstaat hij daaronder Wb, Ta en Tb cellen: een zeer ruim begrip dus. De Wa cellen rekent hij tot de myelocyten. Er dient hier reeds op gewezen te worden, dat het begrip der metamyelocyten door iedereen weer anders wordt opgevat, weshalve het van zeer groot nut zou zijn, of den naam te laten vervallen of een scherp omschreven celbegrip er aan te verbinden (zie later).

Zooals van zelf spreekt werd door verschillende onderzoekers getracht eene vereenvoudiging van Arneth's schema te vinden. Dat het daarbij niet altijd werd bereikt, leeren verschillende ervaringen. Zoo voerde J. W. A. Wolff de kerngetalcurven in: te weten K telt voor 1, S voor $1\frac{1}{2}$. Hij telt de getallen van 100 neutrophiele celkernen bij elkaar op en vindt daarvoor een gemiddelde bij gezonde personen van 320. Lage kerngetallen zijn pathologisch. Niet alleen, dat deze methode eene complicatie is — men moet immers toch eerst Arneth's bloedbeeld opstellen — maar zij geeft in 't geheel geen inzicht in de verdeeling der cellen van kl. I evenmin in die van kl. II tegenover die van kl. III-kl. V. Het beeld der verschuiving wordt geheel ver-

troebeld. Overigens kent Wolff wel waarde toe aan Arneth's idee.

Zelenski kon Arneth's inzichten volkomen bevestigen, ging ook theoretisch ver met Arneth mee. Hij stelde belang in de grootte der neutrophiele cellen (hoe grooter hoe jonger) en in de verdeeling van kl. I tegenover kl. II (van de andere klassen hield hij geen nauwkeurige indeeling bij), maar wilde eene verdere verdeeling van T-cellen en stelde voor: Te cellen (tiefeingebuchtet-einfach) en Td cellen (tiefeingebuchtet-differenziert). Te cellen zijn dus de jongere cellen, dichter staande bij de W-cellen, met bleeken, grooten, weinig insnoeringen vertoonenden, chromatinarmen kern en Td cellen, de cellen met smalleren, pyknotischen kern met diepe insnoeringen, dichter staande bij de gesegmenteerde cellen. Zijn inzicht is wel goed, maar het was niets nieuws, gezien de eerste indeeling van Arneth. Zuigelingen hebben hetzelfde physiologische neutrophiele bloedbeeld als volwassenen, maar zij reageeren heel anders op infecties als gevolg van hun gering weerstandsvermogen, nl. bloedbeelden die bij volwassenen zouden doen vermoeden, dat uitputting van het beenmerg nabij was, vindt men bij zuigelingen al bij nog volkomen goede afweerkracht van het lichaam.

Pollitzer daarentegen ging lijnrecht staan tegenover Arneth's ervaringen en theoriëen. Hij gelooft niet aan tusschenvormen tusschen myelocyten en polynucleaire cellen. De vondsten bij infectieziekten aan de kernen, zijn toe te schrijven aan samenklontering, kernzwelling en chromatinveranderingen, waarbij ook het protoplasma kan opzwellen. Ook de myelocyten zijn polynucleair: hebben 2 of 3 plompe kernfragmenten en alle myelocyten in het bloed zijn schijnbeelden door chromatindegeneratie. Er zijn normaliter in het bloed geen cellen, die Arneth's criteria der jeugd hebben en dus de bodem voor Arneth's leer ontbreekt.

Pollitzer schrijft Arneth's „Täuschungsbild" gedeeltelijk toe aan het gebruik van de Triacidkleuring, waardoor homogeen wordt gezien, wat dakpansgewijze op elkaar ligt. Die vereenvoudiging van den celkern beteekent een toestand van mindere functie van de cel: met amoeboide beweging

heeft zij niets uitstaande. Klinisch diagnostisch kan Arneth's methode waarde hebben, men mag daaruit echter geen besluiten trekken omtrent vorming en verbruik der leucocyten. Nu het inconsequente: er komen jeugdvormen in het bloed bij myelaemie en submyelaemie. Onder het laatste wordt verstaan de bloedverandering bij verschillende processen in het beenmerg: Carcinoom metastasen, levercirrhose. Bij die jeugdvormen is de chromatinstructuur zeer wazig en dit is het kenmerk voor de mergcel, niet het vaststellen van het aantal kernsegmenten. Deze cellen hebben gewoonlijk ook weinig korrels. Als voorbeeld noemt Pollitzer de Spilling'sche overgangsvormen: neutrophiele cellen met plompen, gebochten kern bij myeloide leukaemie; deze cellen kunnen een kern met veel segmenten hebben, maar met plompe kernfiguur en minder gevormde „wabige" chromatinstructuur, die de onrijpheid kenmerken.

Over de sterke segmenteering der neutrophiele cellen bij pernicieuze anaemie laat Pollitzer zich niet verder uit: hij heeft ze wel erkend: de korrels in deze cellen hebben veel neiging tot eosin.

Kornschelt zegt, dat de polymorfose voortspruit uit de poging van den kern om zijne oppervlakte te vergrooten, teneinde in nauweren samenhang te komen met het protoplasma. Het is echter een toevallige bevinding (Neumann) hoeveel segmenten er zijn, daar het mogelijk is dat het eene moment er 7, het andere 4 of 5 segmenten gevonden worden. Biologisch beschouwd kan de polymorfie een degeneratie of verdere ontwikkeling der cel zijn.

Grawitz en Grüneberg maakten photographieën van cellen in ultraviolet licht: er is hierbij echter zooveel gelegenheid voor schrompeling, dat men hunne afbeeldingen niet au serieux kan nemen. Toch wordt ook nog door latere onderzoekers steun gezocht bij deze photo's tegen Arneth. Zij vonden n.l. geen fijne verbindingsdraden tusschen de kernsegmenten en schreven deze dus toe aan de techniekfouten bij fixatie en kleuring. De kernpolymorfose is een gevolg van aanpassing

aan locomotorische functie en zij kan weer tot een eenvoudige kernvorm terugkeeren.

Verschillende schrijvers bevestigden Arneth's indeeling en theorie maar geen van deze schrijvers hield de onderverdeeling in K. en S. vol. Ook werden de indeelingen van kl. I vaak bij elkaar genomen, dus alleen kl. I tegenover kl. II gesteld zonder verdere indeeling.

De monographie van Arneth over het qualitatieve bloedbeeld voor diagnose en therapie der anaemieen bespreken wij niet uitgebreider, als niet ter zake doende. Enkele feiten: de posthaemorrhogische leucocytose is een isohypercytose (wat door andere onderzoekers is tegengesproken en ook door mij niet werd bevestigd gevonden). Bij lymphatische leukaemie vindt Arneth eene isoanisocytose, d. w. z. er waren veel cellen in kl. I tot myelocyten toe, maar daarbij veel cellen in kl. IV en kl. V. Ik heb het bij geen andere ziekte ooit vermeld gevonden en de verklaring van Arneth is zeer matig bevredigend. De verschuiving naar rechts bij pernicieuze anaemie berust op gering verbruik en daardoor overrijping (wat bedoelt Arneth daarmee; zijn deze cellen dan functioneel minderwaardig?)

Hoe vreemd sommige onderzoekers met het morphologisch onderzoek omsprongen, blijkt wel uit het feit dat b.v. Blumenthal bij normale zwangere vrouwen tot 14% myelocyten vond!

Himmelheber beschouwde de veelkernige leucocyten als degeneratieverschijnsel: gebruikte de kerngetalcurven volgens Wolff. „Die Kernzahlkurve verlauft wohl abhängig von der Schwere der Infektion, dagegen unabhängig von der Schwere des Zustandes überhaupt."

Dunger (1907) zag eene sterke verschuiving naar links optreden bij intraveneuze inspuitingen, o. a. van collargol.

Catoir e.a. stelden de tuberculinumkuur afhankelijk van de sterkte der verschuiving naar links bij tuberculose.

Paulicek is voorstander der Triacidkleuring, vindt een differentiaaltelling erbij noodzakelijk en van meer waarde.

Een vrij uitgebreide studie is die van Bourmoff en Brugsch, waarin zij de verschillende theoriën bespreken en dan hun eigen opvatting geven van de waarde en het nut van Arneth's indeeling. Zij pasten hitte fixatie en Romanowsky-kleuring toe en vonden kl. II en kl. III meer bevolkt dan Arneth en in kl. I gemiddeld 8% T-cellen, maar hechten er niet veel waarde aan, daar zij vrij sterke schommelingen waarnamen. Zij geven de verschuiving bij verschillende ziekten gevonden op, maar daarbij moet ik opmerken, dat zij herhaaldelijk pas in het reconvalescentiestadium onderzochten (o.a. bij pneumonie, diphterie) en dan dat gevonden bloedbeeld als het verschuivingsbeeld bij die ziekte aangaven. Het volgende is van veel belang: de grootste verschillen werden gevonden in het aantal cellen van kl. I tegenover kl. II en zij zien daarin dan ook het voornaamste der Arneth'sche verschuiving, alhoewel zij voortdurend de indeelingen van kl. II tot kl. V opmaakten. Zij komen op tegen Arneth's hypothese, dat een grooter aantal kernsegmenten een ouder zijn der cel beteekent en dat de oudsten ten gronde gaan en daardoor jongeren worden gevonden. Zij zien de voornaamste verandering bij het ouder worden der cel in het langer worden van den kern, terwijl de cel kleiner wordt: door die gewonden vorm valt de kern bij de fixatie in 2-3 fragmenten uiteen. Men mag in geen geval die klassenindeeling beschouwen als uitdrukking van den ouderdom der cel. Bij infectieziekten is er in de cellen een dikkere en meer plompe kern, die niet zoo gemakkelijk in fragmenten uiteenvalt (verklaring ontbreekt).

Hiller en Neumann's leer dat de bewegingsverschijnselen der cel oorzaak zijn der segmenteering, nemen zij niet aan, opwerpende, dat de plompe kern oorzaak is van de mindere beweeglijkheid der cel en niet omgekeerd.

Pollitzer schijnt een biologisch experiment te hebben genomen, nl. een bepaald vaatgebied afgebonden en daarop een Röntgenbuis gezet, waardoor hij de leucocyten beschadigde en zag, dat dit tot dezelfde veranderingen voerde als de infectieziekten: kernen kregen een plompen S-vorm die op het

eerste gezicht als eenkernig imponeerde tot 37% toe. Bourmoff en Brugsch halen deze proef aan: ik heb ze nergens gevonden noch een antwoord van Arneth erop gelezen. Is het zeker dat die proefpersoon gezond was vóór de proef? Zijn de degeneratieteekenen aan de cellen in zulk een geval reeds nauwkeurig bestudeerd? Brugsch resumeert: de kersegmenteering is geen uitdrukking van ouder worden van de cel; 80—95% der neutrophiele cellen is eenkernig, kernfragmenteering is een kunstproduct door fixatie, waarvoor hoofdbewijs is het onderzoek van Grawitz-Grüneberg (wij weten, dat het 4 platen zijn slecht opgenomen en zonder er bij te melden van wien het bloed was).

Dat de kernsegmenteering een kunstproduct is, sluit een onderzoek van een herstellend persoon uit, immers langzamerhand keeren het aantal en de vorm der segmenten tot het normale terug.

Arneth gelooft, dat het uiterst moeilijk is uit photographieën duidelijk te worden, daar de verschillende kerndeelen in een verschillend niveau kunnen liggen. Weidenreich heeft door zijne fixatie bewezen, dat de fragmentatie niet het gevolg is van fixaties, deze beschreef ook de ontwikkeling van ronden kern tot polymorfie, n.l. eerst wordt de kern niervormig, dan hoefijzervormig, waarbij hij eene perifere ligging inneemt, terwijl het centrosoom het middenpunt is. Tegelijkertijd of daarna begint de insnoering, waardoor de kern in 2 of 3 ongelijk groote stukken uiteenvalt, zonder dat de samenhang wordt verbroken en deze stukken kunnen een andere ligging ten opzichte van elkaar innemen. De vorming van de insnoeringen berust op inwendige factoren, maar is in geen geval gevolg van de beweging der cel. Ik zie daarin, zegt Weidenreich, eene morphologische (mogelijk ook physiologische) degeneratie of decompositie.

Pappenheim zegt: de eenvoudigste manier om vast te stellen of de kernvormen kunstproducten zijn of te voren aanwezig is de kernkleuring in het ongefixeerde preparaat (1908). Brugsch beroept zich in zijn polemiek met Arneth op ver-

schillende feiten die bewezen zouden zijn, maar het niet zijn. Pollitzer geloofde ook niet aan veranderingen van den kern door fixatie. Brugsch en Bourhoff halen ook Naegeli aan, die eene afwijzende houding had aangenomen ten opzichte van Arneth's ideeën, echter zonder voldoende eigen onderzoek en verklaard had, dat bij gezonden het bloedbeeld niet constant was en dat bij zware infecties de verschuiving kan ontbreken. Naegeli meent dat Pollitzer gelijk heeft, die eene zwelling van den kern aanneemt. Wel erkent hij echter, dat jeugdvormen in bloed komen bij Carcinoommetastasen in de beenderen, hetgeen zeer willekeurig is.

Dan volgen de veelbesproken onderzoekingen van Brugsch en Schilling in het donkerveld. Brugsch verklaarde daarin, dat de segmenteering voor een zeker deel (hoe groot?) moet worden opgevat als afhankelijk van de amoeboide beweeglijkheid, want men kan in het donkerveld eene vermeerdering der segmenten tengevolge van amoeboide beweging vaststellen. Hij werpt daarbij zijne vroegere meening volgens Grawitz-Grüneberg overboord.

Er is dus een identiteit tusschen den gefixeerden en den levenden kern: segmenten en draden zijn geen kunstproducten. Aan duidelijkheid laat ook dit artikel wat te wenschen over: de vorm der segmenten is bij de amoeboide beweging niet constant wel echter *het aantal segmenten*: bij lange beschouwing ziet men wel eens een kernbrug in een draad overgaan door overdraaiing, nooit echter omgekeerd. Men kan dus soms eene segmenteering zien ontstaan tijdens de amoeboide beweging. Hiermee valt het bewijs weg, dat de gesegmenteerde leucocyten oude cellen zijn en naar het aantal segmenten de ouderdom te bepalen zou zijn. Wij zien in deze gesegmenteerde leucocyten alleen cellen, die bij een zekeren graad van rijpheid gelegenheid gehad hebben tot levendige beweging. Jongere cellen hebben minder amoeboide beweging, vandaar het geringe aantal segmenten. Het aantal segmenten is toeval. Teeken van toenemende rijpheid is de verandering aan de kern. Meestal vallen segmenteering en ouderdom samen.

Bij sterke degeneratie kunnen segmenten vervloeien, maar anders gaat de segmenteering nooit terug. Behoudens bovengenoemde tegenspraak zijn zij in hunne uitspraken apodictisch genoeg en is 't verwonderlijk dat, alhoewel geen ander onderzoek hunne ervaringen heeft kunnen weerleggen, omdat er eenvoudig geen systematisch donkerveldonderzoek meer plaats had, zij zich later niet meer zoo precies hielden aan hetgeen zij hier doceerden.

Schilling deed ook onderzoekingen in het donkerveld over gedegenereerde leucocyten in etter en sputum. (Zie Fol. Haematol 186. Heft 5 1908). De kern is bij de amoeboide beweging „unbeteiligt" alleen het zoogen. „Zentralorgan". Later spreekt Schilling van de amoeboide beweging als eene bijzaak, waarover de beslissing nog moet vallen!!

Brugsch blijft nihilist omtrent Arneth's idee.

Arneth glijdt wat heel licht over hun onderzoek heen.

Weidenreich is een der meest betrouwbare getuigen voor Arneth's theorie. Hij heeft ook beenmerg onderzocht en vond daarin meest compactvormige cellen (myelocyten) en daarnaast in gering aantal „gelapptkernige" cellen en onder deze cellen overheerschen de cellen met weinig segmenten. Pollitzer's theorie over den bouw der myelocytenkernen mist evenals zijn inzicht in den verderen ontwikkelingsgang elken grond. Weidenreich gaat ook in Arneth's inzicht mede, omtrent het ouder zijn der meer gesegmenteerde cellen, zegt echter voorzichtig genoeg „wahrscheinlich". Arneth juicht over dit werk, dat objectief met vele afbeeldingen alle theoretische opwerpingen doet verstommen.

Gräfenberg wijst op de geringe waarde van het aantal voor het stellen der prognose: het aantal kan zoozeer afwijken van hetgeen men zou verwachten, dat een beteekenis er niet aan mag gegeven worden. Zelden b.v. zag hij een dalen van het verhoogde aantal leucocyten kort voor den dood. Veel meer hecht hij aan het Arneth'sche bloedbeeld en het kerngetal van Wolff. Als bewijs dat de gesegmenteerde cellen geen gedegenereerde cellen zijn (tegenover Albrecht en Blumental)

haalt hij aan, dat alleen de gesegmenteerde neutrophiele cellen phagocyteeren.

Bij chirurgische gevallen, waar de infectie toch zoo vaak een hoofdrol speelt, was het Arneth'sche bloedbeeld nog zeer weinig of niet nagegaan toen Kothe in 1909 zijn ervaringen weergaf en zich volkomen met Arneth's idee vereenigde, tevens de waarde ervan bewijzende door zelfs de gevallen van appendicitis (naar haar ernst) in te deelen naar het beeld der verschuiving naar links. Het aantal zegt niets bij peritonitis of appendicitis. Hij voerde onderverdeeling niet door, stelde alleen kl. I tegenover kl. II en vond bij gezonden 6 % der cellen in kl. I. Ook na de operatie hebben systematische bloedonderzoekingen waarde, met het oog op complicaties. Kothe bleef even enthousiast in eene latere publicatie met Sonnenburg. Het onderzoek in het donkerveld is zeer onbetrouwbaar en kan tot zeer groote vergissingen aanleiding geven. Sonnenburg verklaart de lage leucocytenwaarden bij zware peritonitis door het geweldig gestegen verbruik, waarbij het beenmerg geen voldoenden „Ersatz" kan leveren. Naegeli neemt het op als eene toxische verlamming van de beenmergfunctie. De sterke tegenstelling manifesteert zich hierin zeer duidelijk. Volgens Sonnenburg heeft men als geoefende ongeveer 30 minuten noodig voor het opstellen van het Arneth'sche bloedbeeld! Men moet niet vlug over zulk eene methode oordeelen.

Kohl liet zich in den zelfden geest uit en stelde een zeer uitgebreid schema op voor diagnose, prognose, indicaties voor operatief ingrijpen bij appendicitis in acute gevallen. Het Arneth'sche bloedbeeld is een nitdrukking van de virulentie der infectie.

Grawitz gaf een nieuw denkbeeld: de neutrophiele cellen met een enkelvoudigen kern kunnen als zoodanig een functie hebben te volvoeren en daarom niet verder rijpen. Het is eene hypothese en niet te bewijzen. Arneth's grondidee, dat al de jonge cellen uit het merg stammen is niet meer houdbaar! In zijn leerboek van 1911 zegt hij dat de kernvorm een bewegingsverschijnsel is, dat het onbegrijpelijk is waarom b. v.

bij carcinoma geen verschuiving is te vinden. Ook denkt hij nog steeds aan de mogelijkheid, dat de kernsegmenteering een kunstproduct is.

Kaplan onderscheidt in Kl. I cellen met myelocyttype en cellen met type der polynucleaire cellen. Hij — let wel — vond bij normale menschen 40 % cellen van het myelocyttype. Komisch genoeg stroken zijne opvattingen toch met die van Arneth! Men vraagt zich af hoe het mogelijk is dergelijke onderzoekingen gepubliceerd te zien in 1909.

Hynek was weer niet tevreden met de getallenindeeling van Wolff, wilde I S voor I tellen niet voor $1^1/_2$ als Wolff. Zijne motiveering blijft hij schuldig.

Zeer juist drukten Langemeister en Gans Arneth's theorie uit: „Jedes Defizit der Leukocyten (verbrauch zu irgend einem Zwecke) hat sofort eine erneute Zufuhr, einen Ersatz, und zwar einen Uebersatz zur Folge". Overigens is Arneth zeer terecht, niet zoozeer over hunne onderzoekingsmethode te spreken.

In 1910 waren alle naonderzoekers het er over eens, dat Arneth's beschouwingen waarde hadden, maar zijne verklaringen en theorien werden nog zeer betwijfeld, vooral ook de beteekenis van de klassen II-V. Busse zag, dat de jonge vormen gelijk phagocyteerend vermogen hadden als de gesegmenteerde cellen. Arneth vond dat phagocyteeringsvermogen niets bewijst voor de volwaardigheid der cellen: het gaat om de beschuttende stoffen, die vrij komen bij uiteenvallen van de cel. Engelsche onderzoekers o.a. Pottenger, stelden vast dat elke klasse van Arneth's indeeling een min of meer bepaald phagocyteerend vermogen voor stappylococcen hadden.

Een zeer uitvoerige studie kwam van de hand *v. Bonnsdorf*. Deze wilde weer andere getallen invoeren voor die van Wolff, nl. voor de gevallen waar niet met zekerheid was te zeggen of de kern gesegmenteerd was. Hij vond maandenlang gelijke kerngetallen bij gezonde personen, nam 275 per 100 cellen als normaal aan. Zoo vaak ligt een kernstuk over of langs een ander. Dit is de reden waardoor altijd subjectief inzicht een

rol zal spelen, maar het blijkt in de praktijk dat bij goede techniek die fouten tot een minimum beperkt blijven. Hij spreekt zich dan uitdrukkelijk uit tegen Brugsch en Schilling. Bonnsdorf geeft een overzicht hoe de verschillende onderzoekers hun physiologisch neutrophiel bloedbeeld gevonden hadden: ook in klasse I zijn aanmerkelijke verschillen met 2% (Horvath) als laagste en 10 % (Busse) als hoogste cijfer. In kl. II-V zijn zeer groote verschillen. Het bloedbeeld bij vrouwen schijnt iets meer naar links verschoven te zijn dan dat van mannen: volgens v. Bonnsdorff bij vrouwen 12.5 % in kl. I en bij mannen 8 %. Uit een kerngetal meende v. Bonnsdorf de cellen te kunnen verdeelen over alle klassen (zeer speculatief) Schilling's indeeling (zijn tweede studie is van 1913) vindt hij onpractisch en niet aanbevelenswaard, zij brengt geen verbetering. Wetenschappelijk is Arneth's methode meer betrouwbaar.

v. Bonnsdorf ergerde het dat zoovele schrijvers van meest moderne en beroemde handboeken Arneth's methode durven veroordeelen, zeer vaak zonder eenige persoonlijke ervaring: zoo blijkt uit verschillende uitlatingen van Türk, dat hij in 't geheel niet de publicaties over en van Arneth had gelezen. Het is waarschijnlijk, dat de neutrophiele cellen in hetzelfde stadium der kernsegmenteering in het bloed komen, zooals zij in het bloed circuleeren en er weer uit verdwijnen. Dit is van uiterst veel belang: het bewijs echter wordt niet geleverd, want in het merg vond hij myelocyten en weinige en laag gesegmenteerde cellen. Of de in het bloed gekomen cellen zich daarin niet verder segmenteeren kunnen, die vraag laat hij verder onbeantwoord. Bij chronisch zieken of gezonden geeft hij de mogelijkheid van verdere ontwikkeling in het bloed toe, bij acute infectieziekten niet. (Waarom blijft dan de verschuiving bij chronische ziekten toch?) Oorzaak der verschuiving is het vermeerderde verbruik van leucocyten of gestoorde vorming of beiden. Hij neemt stelling tegen Schilling's indeeling van regeneratief en degeneratief bloedbeeld. Arneth is zeer ingenomen met v. Bonnsdorf onderzoekingen.

Victor Schilling schreef in 1911 na langdurig eigen onder-

zoek een groote critiek op Arneth's indeeling en theorie, bracht eene omwenteling in de methode, deze op logischen grondslag vereenvoudigend en zoo geschikt makende voor massaonderzoek, tevens de andere witte bloedcellen in één schema opnemende. Er zijn zoovele ziekten, die niet alleen op de neutrophiele cellen invloed uitoefenen zooals vooral blijkt bij serieonderzoekingen.

Maar ook in Arneth's theorie had hij andere inzichten. Wij moeten het afkeuren, dat ook Schilling weer andere namen wilde invoeren, daar de door hem gekozen namen niets omtrent den kernvorm zeggen, alhoewel die toch daarin getypeerd kan worden.

Schilling brengt hulde aan Arneth's idee. De wetenschappelijke verklaring van de verschuiving echter blijft hypothetisch en is in vele opzichten onhoudbaar.

Het essentieele der rijping is, zegt Schilling, de vermindering der kerngrootte, de relatieve toename van het protoplasma, de „Ausarbeitung" der korreling en de omvorming van den kern van rond-ovaal over de staafvorm tot polymorf of polynucleair. De grootte kan men in een uitstrijkpreparaat niet beoordeelen (waarom dan wel die van lymphocyten en overgangscellen?) Het proces der korreling te willen vastleggen is moeilijk, waardeloos(?) en wetenschappelijk aanvechtbaar. In den kern is een aanleg tot segmenteering aanwezig (Weidenreich, Pappenheim), die zich ineens op verschillende plaatsen gaat vertoonen, mits er gunstige voorwaarden zijn voor het rijpingsproces. De vorm van zulk een segment is geheel zonder belang voor den ouderdom. De ligging van de kerndeelen is afhankelijk van de amoeboide beweging en ronde en langwerpige deelen kunnen wisselen. Het is waar, dat myelocyten in pathologische gevallen 2 of 3 segmenten kunnen hebben. Het aantal segmenten is een toevalsverschijnsel. Dat Arneth, toch eene formule kon opstellen, komt door de geringe variatiemogelijkheid!!, maar Schilling wijst ook op de groote verschillen der naonderzoekers. Klasse II—V geven dus denzelfden rijpingstoestand aan. Schilling hecht groote waarde aan de

structuur van den kern en de verdeeling van het chromatin er in. De verschuiving naar links is tegelijk een verjonging der cellen, aldus beweert Arneth; beschouwt men echter die T-cellen bv. bij typhus dan ziet men niet veel van die jeugdige eigenschappen; men ziet dan smalle, bizar gevormde, pyknotische kernstaven, waarvan de structuur vaak „degeneratief" vervloeid schijnt, de korreling vaak overdreven is te kleuren en enorm ontwikkeld. Het protoplasma is in verhouding tot den kern groot. Zijn dat nu jeugdcellen? Het zijn typisch rijpe en overrijpe vormen, die alleen geen segmenteering vertoonen. Er onder bevinden zich plomkernige, slecht gekorrelde gezwollen vormen, die wegens hare „lockere" kernstructuur voor jong gehouden kunnen worden. Door deze vormen nu wordt de geheele Arneth'sche leer onderstboven gekeerd. Er zijn ook ziekten, meest met hooge aantal leucocyten als pneumonie, sepsis(?) en leukaemie, waar alle cellen der T-klasse werkelijk jeugdkenmerken hebben. In deze T-klasse dus worden jonge en oude vormen tesamen genomen. Er kan eene verjonging aanwezig zijn zonder M- en W-cellen (let wel!) Door klasse II—V tesamen te nemen onder segmentkernige of polymorfe cellen is het mogelijk de onderverdeelingen van kl. I overzichtelijk te maken. Het verschijnsel is dus bewezen en over de indeeling kan men verschillen.

Nu de verklaring. Men kan niet zeggen, dat Arneth het raadsel heeft opgelost in de leer der leucocytosen en leucopenieën, en der immuniteit. Wel betrok hij alles in zijn neutrophiel bloedbeeld als de serumleer, chemotaxis, beschermende functie der leucocyten, de agonale leucocytose, de physiologische leucocytose. Is het wonder dat veel critiek kwam?

Het bloedbeeld is de verhouding in getal van aanmaak en verbruik. Bij het te gronde gaan der oudere rijpere vormen komen de beschuttende stoffen vrij in den vorm van de neutrophiele granula. De korrels zijn het anatomisch substraat van de antistoffen (Bewijs?) Bij ziekte heeft het lichaam ter afweer zulk een menigte leucocyten noodig, dat steeds meer jonge, niet zoo krachtige cellen als „Ersatz" in de bloedbaan

komen. In vele gevallen krijgt men een overcompensatie door het lichaam of zooals Arneth zegt: „de ontbrekende qualiteit der leucocyten wordt vervangen door eene verhoogde quantiteit", maar in andere gevallen is het verbruik sterker dan de mogelijkheid tot aanmaak van het beenmerg. Dan krijgt men dat aniso-hypercytose via anisonormocytose in anisohypocytose overgaat. Dit is de zwaarste beschadiging en men vindt die vooral bij het voorkomen van bacteriën in het bloed : leucocyten en beenmerg gaan te gronde door de direct aanvallende vijanden (Löwit's leukolyse). Wij kunnen in het bloedbeeld den strijd van het lichaam met zijn vijanden vervolgen en het is dan ook van veel waarde voor diagonose en prognose.

Schilling voerde tegen Arneth aan : het aantal kernen is theoretisch en histologisch niet als ouderdomsverschijnsel vast te houden : protoplasmakenmerken zijn inconstant of vertoonen het tegendeel ; kl. I bestaat niet alleen uit jeugdvormen maar ook uit oudere cellen, nl. de kern is daarin pyknotisch en het protoplasma rijp (waarom ?) ; vele T-vormen zijn pathologische oude of gedegenereerde cellen. Alleen bij leukaemie zijn alle cellen der kl. I werkelijk jong. Het verschil in levering van antistoffen tusschen jonge en oudere cellen is hypothetisch ; wat phagocyteeringsvermogen betreft zijn zij gelijk, wat amoeboide beweging betreft niet (Brugsch en Schilling).

Schilling's verandering der Arnethische methode is vrij vergaande : vooreerst samenvatting der kl. II—V in de klasse gesegmenteerde cellen en andere indeelingen van kl. I en deze wordt zeer op den voorgrond gesteld, omdat de beste oplossing ligt in de verschuiving van kl. I. Schilling's schema is :

Segmentkernige cellen (kl. II—V).

Myelocyten (ronde of wat ingebochte kern. Arneth's M- en gedeeltelijk W-cellen).

Jeugdvormen-metamyelocyten. Deze twee namen worden op één lijn gesteld, zijn identiek (sterk gedifferentieerde W-cellen van Arneth en jeugdige T-cellen).

Staafkernige cellen (pathologisch ongedifferentieerde, gerijpte of degeneratieve T-cellen).

De indeeling der anderen witte cellen als lymphocyten, monocyten naar basophilie, kernvorm, grootte is onzeker. Als men Schilling's schema leest krijgt men den indruk, dat hij teveel de staafkernige cellen als pathologisch en gedegenereerd voorstelt.

De Arneth'sche verschuiving is constant aanwezig en onafhankelijk en geeft een inzicht bij alle mogelijke aantallen der leucocyten. De getallen kunnen tijdens eene ziekte zeer schommelen, maar het type der verschuiving blijft.

Hoe sterker de neutrophiele cellen worden aangedaan, hoe zuiverder het beeld van den algemeenen toestand in het bloedbeeld is. Is de prikkeling der neutrophiele cellen slechts secundair dan gaat het bloedbeeld alleen parallel aan den toestand (t.b.c., typhus en andere infectieziekten?) Bij sommige chronische ziekten is het beeld niet in overeenstemming met de theorie. Prognostisch heeft het bloedbeeld geringe waarde.

Schilling zet zich wel zeer gemakkelijk over het geheele wezen der klassen II—V heen en verwaarloost volkomen de verschuiving naar rechts als practisch van geen waarde. Het wetenschappelijk belang van dit feit blijft bestaan en de verklaring ervan past in 't geheel niet in Schilling's thema.

De methode van Arneth's is te overdreven precies (kl. II—V) is principieel gedeeltelijk verkeerd (de T-cellen zijn niet altijd jong), is eenzijdig (beschouwt alleen de neutrophiele cellen) is het eindoordeel van Schilling en de reden geweest een ander schema te ontwerpen.

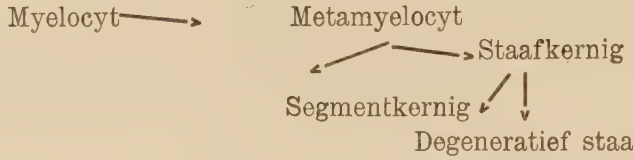
Het beste is eerst in aansluiting hieraan nog Schilling's monographie van 1912 te bespreken voor zoover die wat nieuws leerde en zijn polemiek met Arneth. In hun polemiek worden zij nogal sterk persoonlijk, vooral Arneth tegenover Schilling en is hij ook niet geheel rechtvaardig en blijkt het, dat vaak misverstanden tusschen hen bestaan. Arneth meent, dat Schilling door zijne verklaring, dat de amoeboide beweging der cel de eigenlijke oorzaak is der kernsegmenteering volkomen zijne theorie heeft afgewezen. Zooals ik reeds schreef is het niet meer duidelijk uit te maken uit Schilling's latere

publicaties of hij die meening geheel of gedeeltelijk heeft laten varen en noemt hij dit feit nl. later een bijzaak. Arneth ziet echter daarin een aanleiding om Schilling's onderzoekingen in twijfel te trekken. Arneth maakt volkomen terecht aanmerking op den naam „metamyelocyten" (Pappenheim) daar deze naam al tot zooveel verwarring aanleiding heeft gegeven en zij niet identiek zijn naar de beschrijving met jeugdvormen. Tegenover de staafkernige van Schilling plaats hij Turk, die cellen beschrijft in kl. I, die absoluut tegenovergestelde criteria hebben als de staafkernige cellen van Schilling. Dit is volkomen misplaatst, daar beiden geheel verschillende cellen bedoelen. Het meest hindert Arneth, dat Schilling de verbruikstheorie wil omverwerpen door rechtstreeksche inwerking van het schadelijk agens op het beenmerg.

Schilling ontkent, dat de ouderdom der cel is op te maken uit het aantal segmenten: er zijn gesegmenteerde meta- en myelocyten bekend. Het bewijs echter blijft hij schuldig. Het blijft een vermoeden, dat de staafkernige leucocyten zich in het bloed nog segmenteeren, maar gedegenereerde staafkernige segmenteeren in geen geval meer. De Arneth'sche verschuiving is niet de uitdrukking van zuiver jeugdige verandering. De amoeboide beweging der cel, heet het dan, heeft een gedeeltelijke rol bij het ontstaan van den kernvorm, in zooverre dat „die Altersveränderung vorher den Kern in die Stabform gebracht haben musste, ehe die Abteilung von segmenten durch sie überhaupt möglich erscheint." De kern wordt bij de amoeboide beweging passief meegesleept. Schilling is dan toch wel veranderd.

Schilling's definitie van jonge leucocyten is waard om volledig te worden weergegeven, omdat hij steeds beweert geen waarde te hechten aan protoplasma en korreling: „protoplasma licht basophiel met weinig gekleurde neutrophiele granula (groot of klein, talrijk of zeldzaam). De kern is plomp, blazig, heeft doorzichtige netvormige structuur, met in 't algemeen 2—4 nucleoli (dan moeten het toch myelocytenkernen zijn). Oude leucocyten: kernstaaf smal, vlekkig donker gekleurd,

meest lang en „vielfach gewunden", bezet met „Knospen" en uitwassen. Duidelijke neutrophiele korreling. Over 't algemeen kleiner dan jonge en waterarmer. Zijn schema is zeker niet zeer duidelijk:



daar wij toch meenen, dat de ontwikkeling in elk geval over de staafkernige cel heen loopt.

Wanneer men Schilling's definitie van zuivere jeugdvormen naleest, kan men daarin slechts cellen vinden, die zeer nabij de myelocyten staan: hij noemt deze dan nog wel zuivere jeugdvormen in tegenstelling met atypische jeugdvormen, die blauw protoplasma hebben met weinig of geen korreling bij rijpe en soms gelobde kernen (agranulocyten) of groote kern en weinig protoplasma of omgekeerd. De degeneratieve vormen staan dus weer hiernaast met gezwollen korreling en gevacuoliseerd protoplasma en (let wel) bleek „ausgelaugte" of gezwollen kernen. Hiernaast staan dan weer de neutrophiele gedegenereerde staafkernige cellen, die wij reeds bespraken. Schilling mag noodig zeggen, dat hij geen waarde hecht aan protoplasma en korreling. Typisch is dat Schilling bij zijn indeeling ook steeds vermeldt, hoe de lymphocyten dan zijn, b.v., hij onderscheidt:

I. Eenvoudige regeneratie: hypertrophie van het bloedbeeld, jeugdvormen en breedlijvige lymphocyten.
II. Sterke regeneratie: groote lymphocyten en myelocyten (stelt hij dus op een lijn): myelocytair bloedbeeld.
III. Hyperplastische regeneratie: (lymphoblasten radvormen, myeloblasten, agranulocyten) Leukaemisch bloedbeeld.

Schilling staat vrijwel alleen in zijn beschrijving van de

gedegenereerde staafkernige cellen: het is een hypothese, zegt Arneth en hij vraagt: hoe legt Schilling de leucocytose uit bij typhus of mazelen zoo er complicaties komen? Men kan Arneth hetzelfde vragen en met reden, daar hij immers de leucopenie verklaart doordat het beenmerg niet in staat is genoeg cellen af te leveren? Schilling laat zich niet uit of hij ook degeneratievormen bij de andere cellen aanneemt.

Het verbruik alleen voert slechts zeer zelden tot hypoleucocytose, zie b.v. de ernorm groote abcessen waarbij nog na maanden niets blijkt van uitputting van het beenmerg. Wij hebben overigens elders beider systeem genoeg besproken en kunnen dus van dezen strijd verder afzien. Over de degeneratieve staafkernige cellen later meer.

Chamberlain en Nedder vonden, dat gezonde Amerikanen die 1 jaar op de Philippijnen waren geweest, een vrij sterke linksverschuiving vertoonden. Vele andere onderzoekers hebben gezien, dat er geen verschuiving was bij Europeanen in Indië, inlanders enz., behoudens eosinophilie door de worminfecties.

Weidenreich laat zich in zijn monographie van 1911 wat uitvoeriger uit over de lymphocyten: de groote zijn de gr. mononucleaire cellen van Ehrlich. Hij vindt de azuurgranula in exo en endoplasma bij de kleine lymphocyten (volgens mij en anderen alleen in de grootere) en soms in de groote mononucleaire cellen.

Een teruggaan van gesegmenteerden tot compacten kern is onmogelijk. Segmenteering is rijpingsverschijnsel, maar een cel met 5 segmenten is niet perse ouder dan eene met 3 segmenten: ik heb echter wel den indruk dat het zoo is, daar de segmenteering een progressief proces is. Hij erkent niet de teekenen van jeugd en ouderdom zooals Schilling. Het is zeer goed mogelijk, dat vele cellen als jeugdvormen te gronde gaan. Als de amoeboide beweging invloed heeft op de segmenteering, hebben de cellen met veel segmenten toch grootere „Lebenstätigkeit" achter den rug, dan de ongesegmenteerde en daarop komt het aan, zegt Weidenreich. Nog steeds is het niet duidelijk hoe Arneth cellen met kernen van 6—7 segmenten

opvat, nl. staan zij op het toppunt van rijpheid of zijn zij in beginnende degeneratie?"

Teissier en Arloing kregen bij specifieke serumbehandeling bij tuberculose eene verschuiving naar rechts (iets heel bijzonders).

Pappenheims poging ter vereenvoudiging van Arneth's schema door het begrip metamyelocyt in te voeren is niet geslaagd. Zijn indeeling wordt onduidelijker, daar hij steeds nieuwe benamingen geeft. Hij heeft eerst het zwaartepunt der celindeelingen willen leggen in het protoplasma, n.l de basophilie en in de korreling. De oxyphilie van het protoplasma kan zeer laat optreden. De korreling is zwak bij jonge en onrijpe cellen (is ook even vaak groot en basophiel in die gevallen).

Pappenheim erkent gedeeltelijk de verbruikstheorie maar daarnaast de mogelijkheid van directe beinvloeding van het merg door het noxum. De rechtsverschuiving beschouwt Pappenheim als pathologisch: de bedoeling is niet duidelijk bv. in reconvalescentie, bij hongertoestanden.

Het hangt van toevallige uitwendige omstandigheden af of een kern in 2 of 3 segmenten uiteenvalt. Toegegeven moet worden echter, dat een hoogere segmenteering dan 4 sterker is dan de gewone typische verouderingspolymorfie. De degeneratieve staafkernige van Schilling erkent Pappenheim niet.

Morawitz meent dat Arneth veel te ver is gegaan met zijne onderverdeelingen. Hij is van dezelfde meening als Naegeli wat de leer van de leucocytosen betreft. Leucopenie is gevolg van abnormaal sterke prikkeling of van anatomische verandering (tumoren) van het beenmerg.

Sabrazès schrijft in Traité du sang (1913) 3 bladzijden over het onderzoek van Arneth en Schilling. Schrijver heeft ook zelf onderzoekingen gedaan en daarbij zich gehouden aan het bepalen van het kerngetal van v. Bonnsdorff en Wolff. Duidelijk is hij allerminst noch wat zijn meening betreft, noch zijn critiek. „Nous avons vu les segments de noyaux en regression affecter des apparences de cellules de levure mises tout á tout". De definitie van Pappenheim's metamyelocyten luidt: „formes á noyau unique, infléchi rubané, sinueux, en saucisse ou en fer

á cheval, sans encoche (inkeeping) angulaire." Echter rangschikt Pappenheim hieronder zeker wel kernen met insnoeringen, terwijl Sabrazès alleen de zuivere jeugdvormen beschrijft. Aynaud en Jeanet hebben ook onderzoekingen met het ultramicroscoop gedaan over de leucocyten, schrijven echter niets daarbij van de segmenteering.

Verschuiving naar rechts werd gevonden bij inhalatie van radiumemanaties (Rebatten), bij M. Basedow (Carusco), na een kuur in 't hoogtegebergte (Baer).

Pappenheim (Kraus en Brugsch) meldt niets van de latere onderzoekingen volgens Arneth.

De korreling is de draagster van fermentwerkingen. Bij de monocyten en lymphocyten een lipase misschien in de azuurgranula (Zeer nieuw gezichtspunt). De monocyten zijn vaak zelfstandig vermeerderd.

Naegeli in het zelfde handboek hecht meer waarde aan de leucocytencurven (getallen en differentiaaltelling) dan aan Arneth's indeeling. Zwijgt ongeveer geheel over Arneth's onderzoekingen : bij de beschrijving van de uitputting van het beenmerg bij zware perityphlitis spreekt hij over kleine misvormde, weinig gelobde kernen (Fieberzellen) ontwijfelbare degeneratievormen. Of hij daar de Türksche Fieberzellen bedoelt is mij niet duidelijk of liever onwaarschijnlijk, daar die cellen nog niet zoo zeker gedegenereerd maar eerder jong genoemd moeten worden.

De typhusleucopenie wordt door Naegeli gehouden voor eene remming der regeneratie (insufficientie van de celvorming.) Het kan dan een uitputting zijn ! Bij typhus nu ziet men in het merg veel myeloblasten, d.w.z. goed functioneerend merg. „Der Ubertritt der Zellen in die Blutbahn scheint daher tatsäglich zu leiden" omdat dit beenmerg myeloblasten vormt, dat zijn onrijpe cellen, die klaarblijkelijk functioneel geen nut kunnen hebben en nog niet ontwikkeld zijn voor de aflevering van cellen in het perifere bloed. Die functioneele minderwaardigheid vindt men in het lymphatisch systeem bij bijna alle acute infectieziekten, terwijl men dan toch het lymphocytenapparaat in woekering vindt. De posttoxische lymphocytose kan

verklaard worden door eene vergrooting der lymphklieren (die bestaat toch ook al tijdens de ziekte). Zeer duidelijk is hierdoor het begrip leuco-lymphopenie niet geworden.

Hülse deed onderzoek over de purinbasenuitscheiding, die Arneth's verbruikstheorie zouden bevestigen.

Hirschfeld in zijn monographie van 1918 zegt, dat verschuiving naar links wijst op eene sterke inbeslagname van het beenmerg (natuurlijk speelt het verbruik der leucocyten daarbij een rol). Ook vindt men wel eens degeneratieteekenen aan de leucocyten b.v. vetdruppeltjes, glycogeenschollen, vacuolen. Het schema van Arneth wordt kort uiteen gezet en dan vervolgt de schrijver: de meeste auteurs onderscheiden thans twee klassen: kl. I de elementen met één kern (vooral myelocyt en metamyelocyten) en kl. II: alle overige neutrophiele cellen. De verschuiving naar rechts is prognostisch (sic!) gunstig en bewijst, dat het organisme een groote menigte rijpe cellen in voorraad heeft (wel naief). Overigens wordt er niet veel over gezegd, behoudens dat het Arneth'sche bloedbeeld met zeer veel omzichtigheid moet beoordeeld worden. Hirschfeld gelooft ook nog aan een negatieve chemotaxis als oorzaak van leucopenie: wordt van een tijdelijke door meerdere auteurs aangenomen (anaphylactische shock), van een blijvende neutropenie niet.

Over Pappenheim's atlas is Arneth niet zeer te spreken, vooral als Pappenheim zegt, dat Arneth „im Princip völlig auf dem Boden der von ihm vertretene Lehre stehe". Pappenheim erkent alleen een regeneratieve verschuiving.

H. Meyer-Estorf beschreef de vacuolen in het protoplasma der neutrophiele cellen bij een geval van etterige meningitis: de vacuolen werden het meest gevonden in de gesegmenteerde cellen en weinig in de staafkernige. Hij haalt dit ook aan als een bewijs voor Arneth's theorie, dat de oudste cellen de meeste degeneratieteekenen vertoonen tegen Schilling's meening. Hier blijkt ook het misverstand te bestaan door Schilling zelf gedeeltelijk veroorzaakt, dat alle staafkernige gedegenereerde cellen zouden zijn.

Prof. W. v. Jagic schreef in 1919 een kleine monographie over het leucocytenbloedbeeld bij infectieziekten en betoogt daarin, dat weliswaar het aantal leucocyten niets zegt maar van veel belang is bij de beoordeeling der reactie der lymphocyten. Wat de leucocytose betreft staat hij op het ook volgens mij goede standpunt dat, al moge chemotaxis een factor zijn bij het ontstaan der leucocytose, zoowel indirect als direct de prikkeling van het beenmerg door bepaalde stoffen bij infecties, die een verhoogde functie ervan tengevolge heeft, de voornaamste en vaak de eenige oorzaak is. Een andere opvatting van de leucopenie heeft Frank die in de milt het pathogenetisch moment er voor ziet (hypoleukia splenica).

De Reizformen stammen volgens v. Jagic uit het myeloide systeem. De monocyten zijn gedegenereerde myeloblasten. Hij erkent wel de veranderingen aan de neutrophiele cellen bij infecties zoowel aan kernen (zwelling) als aan korreling (slechte kleurbaarheid).

V. Jagic stelt myelocytose (d.i. het verschijnen van myeloblasten, myelocyten en metamyelocyten in het bloed) als gevolg van infectieuze beenmergprikkeling naast lymphocytose!

De constitutie is van belang bij de ontwikkeling van eene leucocytose, in zooverre dat er een constitutioneele zwakte van het beenmerg bestaat: geringe leucocytose bij ziekten waarbij anders een sterke leucocytose gevonden wordt, mag niet alleen teruggebracht worden op de intensiteit van de infectie. Hier is het morphologisch bloedonderzoek van meer belang. Bij elke infectieziekte is er — zij het dan gedurende korten tijd b.v. bij typhus — een leucocytose te vinden. Het is niet zeker of lymphocytose opgevat kan worden als een vicarieerend proces bij remming van de granulocytenproductie.

Het is van belang jeugdvormen goed te onderscheiden van toxisch beschadigde eenkernige granulocyten. Bij elke infectieziekte vindt men degeneratieteekenen aan de rijpe granulocyten. De degeneratievormen zijn het gemakkelijkst te herkennen als men daarnaast geheel intacte vormen ziet. Bij de beschrijving der Schilling'sche degeneratieve staafkernige cellen zegt v. Jagic:

het zijn onrijpe, in verval zijnde vormen (Schultze), waarbij de kernfragmenten weer samengevloeid zijn: het zijn secundair enkelvoudige kerncellen. Ik heb daarvan nooit iets bij Schilling gelezen, begrijp ook niet, hoe hij daaraan komt. v. Jagic beweert ook dat de gewone staafkernige cellen zich later ontwikkelen tot leucocyten met 2 en meer kernfragmenten.

Nu wat zeer voornaam is: de beschreven degeneratieve staafkernige vormen ziet men slechts weinige en alleen bij zware infecties, terwijl men de vroeger besproken teekenen van toxisch-infectieuze degeneratie, n.l. kernzwelling (dit is toch een zeker jeugdsymptoom), verdwijnen der korreling, klein protoplasma meerdere malen ziet en op een lichtere infectie wijzen. v. Jagic heeft deze indeeling:

I. Myelocyten.
II. Metamyelocyten.
III. Polymorfkernige. *a.* enkelvoudig ongesegmenteerd.
b. segmentkernige.
IV. Degeneratievormen.

Ter onderscheiding van metamyelocyt van een beschadigde polymorfecel met gezwollen bleeken kern, moet men letten op het protoplasma dat bij jonge cellen uitgesproken basophiel is en goede korreling heeft. Ik voor mij geloof dat v. Jagic hier gelegenheid geeft voor veel verwarring door gezwollen kernen (met goede structuur?) voor jong of degeneratief te willen verklaren.

Hier komt ook weer uit, hoe moeilijk het is precies weer te geven wanneer een cel gedegenereerd, wanneer jong is. Een zoo scherpe scheiding maken als v. Jagic doet is noch theoretisch noch practisch volkomen gemotiveerd. Gewoonlijk is het bloedbeeld regeneratief en degeneratief; dit is ook mijn standpunt: men kan van alle cellen afzonderlijk niet de degeneratieteekenen opschrijven: scherpe scheiding moet dus wegvallen. Bij beschrijving van vele ziekten bespreekt von Jagic in het geheel de verschuiving niet en beschouwt voornamelijk de lymphopenie en -cytose.

Alhoewel v. Jagic overtuigd schijnt te zijn van de grootere

waarde der Arneth'sche verschuiving tegenover het kennen van het aantal, heeft hij die in vele gevallen toch niet doorgevoerd en trekt hij zijn conclusies vooral uit de verhouding der witte cellen onderling en ook uit het absolute aantal vooral dat der lymphocyten en wil hij op die wijze voor elke ziekte een bloedbeeld opstellen, hetgeen natuurlijk slechts voor heel weinig ziekten volkomen te betrouwen is. Hetzelfde geldt voor het stellen der prognose en differentiaaldiagnose. Daardoor maakt het boekje zulk een halfslachtigen indruk.

De meening van Naegeli omtrent de Arneth'sche verschuiving in zijn monographie van 1919 (Blutdiagnostik und Blutkrankheiten), het in Holland meest gebruikte handboek, mag hier nog uitvoerig besproken worden. Het is opmerkelijk, dat in de meest geroemde handboeken zoo buitengewoon weinig belangstelling wordt getoond voor de Arneth'sche idee. Naegeli is er met een hooghartig gebaar aan voorbijgegaan, heeft nooit eigen onderzoekingen erover gedaan, was zeer afwijzend in zijn oordeel, totdat Schilling met zijn critische studies Naegeli's interesse wekten en hij ook door Schilling gedeeltelijk geloof ging hechten aan eenige beteekenis der verschuiving. Het gevolg is echter, dat Naegeli niet heel duidelijk is in zijn uiteenzetting en volkomen onbegrijpelijk wordt, als hij z'n eigen meening weergeeft.

Als pathologisch in het bloed optredende leucocyten beschrijft hij :

I Jeugdige leucocyten met nog basophile korrels of protoplasma of jeugdige kern (waarin die jeugd wordt vastgesteld wordt niet besproken).

II Myelocyten en Myeloblasten.

III Pathologische vormen : zwellingsverschijnselen aan kern of zeer kleine en misvormde(?) kernen.

Rijpe myolocyten hebben geen mucleoli ; de kern is „streifig", protoplasma is bijna oxyphiel; korreling is rijp. De kernindeuking en segmenteering kan al beginnen bij halfrijpe myelocyten : de korreling is dan groot klaarblijkelijk door physische adsorptie.

Het beste criterium voor den ouderdom der cel is de kern-

structuur : eerst fijne, dan grove chromatindraden, dan pyknose met scherpe scheiding van oxy- en basichromatin. Verder basophilie van het protoplasma en basophiele korreling naast neutrophiele. De celgrootte is waarschijnlijk van de functie van cel de afhankelijk.

Pathologisch zijn : polymorfecellen met geringe of ontbrekende korreling ; gevacuoliseerde leucocyten ; cellen waarin de korrels slecht kleuren en kern plomp is en chromatinarm, gezwollen en aan 't afsterven, soms heel klein en weinig gelobd. Tot deze rekent Naegeli de verschuiving van Arneth, hetgeen zeer eenzijdig is. Het onderscheid tusschen draden en kernbruggen is onmogelijk. Echte segmenten zouden door de amoeboide beweging ontstaan (Naegeli's meening in 1919). Hij gelooft niet aan verschillen in indeeling in kl. II—V. In kl. I komen jonge cellen en pathologische oude cellen. Deze laatsten hebben een kleine en weinig gelobde kern (Fiebercellen van Türk die half jonge half degeneratieve vormen zijn) ; zij hebben geen teekenen van jeugd meer ; men vindt ze bij septische scarlatina, letale pneumonie. Schilling heeft de cellen van kl. I „eingehend begründet". In 't algemeen, zegt Naegeli moet men weinig rekenen op het vinden van myelocyten en metamyelocyten en zijn deze eerst bij de betering te verwachten (typhus, pneumonie) Verder zwijgt hij over alles. Moeilijk te verklaren is de sterke segmenteering bij pernicieuse anaemie.

Over de leucocytose en de opvatting van Naegeli is reeds genoeg gezegd. Door het te gronde gaan der leucocyten komen proteinen vrij, die prikkelend werken op de leucocytenvormende organen. De functie van het beenmerg bepaalt de leucocytenverhoudingen bij infectie. Bij sterke virulentie der infectie kan elke reactie van het beenmerg uitblijven (dit is niet duidelijk : men ziet dan toch altijd verschuiving, hetgeen een bewijs is, dat het beenmerg heeft gereageerd). A. Mayer beschrijft nu onlangs gevallen van Rückfallfieber, waar de verschuiving naar links terugging en het aantal leucocyten verhoogd bleef, maar de koorts niet verdween en zag die gevallen alle doodelijk verloopen. Zeer vreemd inderdaad en moeilijk

te verklaren, waar in deze gevallen eerst de verschuiving naar links ernstig was geweest. (Zeitschr. für Klin. Med. Bd. 93, Heft 1—3). Volgens Naegeli geschieden de laatste veranderingen aan de cellen in de vensae uit het beenmerg.

Schilling komt in enkele artikelen in 1920—1921 weer terug op de groote waarde van het systematisch bloedonderzoek in kliniek en practijk, brengt zijne methode naar voren voornl. omdat zij gemakkelijk is te leeren en te beoordeelen, daar ook het differentiaalbloedbeeld er bij is, wil zelfs het zoover doorvoeren, dat uitstrijkpreparaten kunnen gezonden worden naar Centraal Laboratorium. Dit zou mijns inziens geen aanbeveling verdienen, daar wij toch zoo vaak dan pas een helder vaststaand oordeel kunnen hebben, als wij den geheelen klinischen toestand van patient er bij kennen. Schilling is lang niet meer zoo positief wat de theorie der verschuiving betreft. Hij wil er vooral nog op terug komen, omdat ook in het buitenland het diepste stilzwijgen wordt bewaard over de methode en zij veel te weinig wordt beoefend. Het nadeel van Arneth is geweest, dat hij bij een ingewikkelde techniek te veel theoretiseerde en te veel besluiten wilde uit het bloedbeeld. Het proces der segmenteering is nog steeds niet volkomen begrepen en verklaard (let wel!) en Arneth's meening staat nog niet weerlegd tegenover die van Schilling, Pappenheim enz. Toch is het van zeer veel principieel belang deze kwestie uitgemaakt te zien. Ik stel mij voor, dat met de microcinema, waardoor het mogelijk is dezelfde cel langeren tijd levend te vervolgen, deze strijdvraag weldra beslist zal kunnen worden (Siedentopf, Comandon). Hij zegt verder: het segmenteeringsproces is een teeken van rijpheid van de cel, maar het aantal en de vorm der segmenten hebben bijna of geen practische waarde! Dat is toch wat anders als na de donkerveldonderzoekingen.

Het is in de practijk gebleken, dat geen der naonderzoekers eenig voordeel naar voren heeft kunnen brengen door het gebruiken van Arneth's methode tegenover die van Schilling: het doel is, het stellen van beslist jonge vormen tegenover

rijpe. Het is bovendien heel wat moeilijker te zeggen, hoeveel segmenten een kern heeft, dan te zeggen, of een kern gesegmenteerd is, al zal in enkele gevallen subjectief inzicht verschillend beslissen.

Schilling verdedigt zijn methode nog eens op grond daarvan, dat Arneth onder Wa, Wb, Ta en Tb cellen vele cellen verschillend indeelt, die histologisch gelijk zijn. Schilling spreekt daarbij herhaaldelijk van rijpe ongesegmenteerde cellen, die in elk normaal bloedbeeld als directen overgang tot de gesegmenteerde zijn te vinden: daarbij bedoelt hij dus zijn staafkernige cellen.

Deze hebben echter dikwijls genoeg nog duidelijk een jeugdig geconstrueerde kern. Schilling geeft daardoor veel gelegenheid tot misverstanden — hijzelf meent ook niet, dat het altijd rijpe cellen zijn — maar wil á tout prix zijn gedegenereerde staafkernige cellen als rijpe cellen aanneembaar maken.

Schilling's vergelijkingen van de aandoeningen van de leucocyten gaan geducht mank en zijn naar mijn meening alleen dienstig, om de duidelijkheid van begrippen te vertroebelen.

Verschuiving naar links zonder infectieuze processen is zeldzaam: zoo vond Schilling bij tumorkoorts geen verschuiving. v. Bonnsdorf, die steeds voor Arneth's theorie in de bres is gesprongen, heeft na ribresectie beenmerg onderzocht en daaruit de conclusie getrokken, dat de kernen in het perifere bloed zich niet verder ontwikkelen: het komt mij voor, dat dit sterk tegen Arneth's theorie en voor Schilling's opvatting pleit. Het artikel van H. W. Wollenberg (Zeitschr. Klin. Med. Rd. 91. Heft 5—6) brengt niets nieuws: men kan merken, dat het onder de auspicia van Schilling is geschreven.

Enkele Hollanders hebben een onderzoek naar de Arneth'sche verschuiving ingesteld o.a. W. Kop (dissertatie Leiden 1920). Kop volgde bij het tellen de methode van Rogers d. i. loodrecht op de richting van het uitstrijkpreparaat over de geheele breedte.

De verdeeling der cellen in nuchter bloed en bloed 's middags genomen is ongeveer gelijk ('s morgens 3.6 % staafkernige, 's middags 5.1 %). Schrijver heeft toch eenige voorstellingen, die niet strooken met hetgeen Arneth leert. bv. schrijft Kop, dat

Arneth de regeneratieve vormen en degeneratieve vormen in een schema onderbrengt in de volgorde van haar ontwikkeling. Arneth heeft dit onderscheid nooit gemaakt, kan dus ook niet geschreven hebben: een regeneratief bloedbeeld vertoont een verschuiving naar links; een degeneratief bloedbeeld een verschuiving naar rechts!!!

Kop meent, dat Schilling's bedoeling was, dat 4 % staafkernige cellen blijven, al daalt het percentage leucocyten: ik heb dit nergens kunnen vaststellen.

M. Neeb heeft over de beteekenis van het Arneth'sche bloedbeeld geschreven voor de diagnose leverhyperaemie of leverabces. Het aantal leucocyten is daarvoor niet betrouwbaar. De verschuiving zou afwezig zijn, zoolang er alleen levernecrose is door de amoeben zonder bacterieele infectie. Bij chronische abcessen geeft de verschuiving niet de waarschuwende teekenen (maar er is dan toch verschuiving zooals in de gevallen in het B. G. werd geconstateerd.) Hij gebruikte de indeeling van Schilling. Het artikel is zeer vaag; gaat niet in op den aard en den graad der verschuiving. N. Benstz onderzocht het Arneth'sche bloedbeeld bij croupeuze pneumonie. Hij deelde ook Kl. I in in K en S vormen, welke indeeling Arneth nooit aldus heeft voorgesteld. Er vallen meerdere onnauwkeurigheden in dit artikel op.

A. Haentjes zag de verschuiving naar links volgens Arneth teruggaan na eene specifieke behandeling der tuberculose.

E. Faber en Stärcke waren het met Pollitzer eens, echter zonder voldoende eigen onderzoek.

Het zou te ver voeren hier ook te bespreken de indeeling der lymphocyten, monocyten enz.; ik wil er echter op wijzen, dat Arneth naar mijn meening te eenzijdig is door ook deze cellen alleen te willen indeelen naar den kernvorm zooals de neutrophiele cellen, dus alleen de verschuiving naar links of rechts te beschouwen. Kernstructuur, protoplasma en veranderingen daarin en korreling (c. q. bestuiving) zijn daarbij zeker van integreerend belang.

Opmerkingen vòòr het eigen onderzoek.

Voor ik overga tot de bespreking van mijn eigen onderzoekingen is het noodig dat eerst wordt gegeven eene korte uiteenzetting van de door mij gevolgde methode, van het door mij nagestreefde doel, van mijne waardeering van de verschillende celsoorten en het getal leucocyten, van de veranderingen in kern en protoplasma der beschouwde cellen. Al weet ik, dat het wetenschappelijk gevaarlijk is — daar van vele factoren zoowel als van subjectief inzicht afhankelijk — op min of meerdere kleurbaarheid en affiniteit tot kleurstoffen en intensiteit van kleuring, de cellen te willen indeelen naar hare biologische functie en tesamenhoorigheid of daaruit besluiten te trekken omtrent ouderdom en degeneratie, het mag als een vaststaand feit gelden, dat, zoolang wij hetzij micro-cinematographisch hetzij microchemisch niet dieper kunnen doordringen in de verschillende celprocessen en die van de kernen, de kleuring gebleken is de meest betrouwbare wijze te zijn voor indeeling en bestudeering der cellen.

Wat de techniek betreft het volgende. De bloedafname behoeft niet besproken te worden. Er is door mij altijd gebruik gemaakt van de *voorwerpglasmethode*, al wordt door vele haematologen de voorkeur gegeven aan de *dekglasmethode*, op grond van meer regelmatige verdeeling der cellen. Het moet worden toegegeven, dat in het voorwerpglas-preparaat de kleine lymphocyten meer middenin liggen en de grootere cellen — neutrophiele, eosinophiele, monocyten en groote lymphocyten — meer aan den rand. Wanneer men echter, een Griekschen rand volgend, de cellen meetelt, die ook wat dieper in het preparaat

liggen, dan zijn mij de fouten, practisch gesproken, niet groot genoeg gebleken, om de heel wat moeilijker techniek der dekglasmethode (vooral wanneer men veel onderzoekt) te aanvaarden. Ik geloof wel, dat men nogal sterke veranderingen heeft in het aantal monocyten als men langs den rand of middenin telt, niet zoozeer echter in het aantal lymphocyten. Er zijn bij de dekglasmethode vele moeilijkheden zoowel bij het vervaardigen van het preparaat als bij de kleuring en het bewaren. Het is niet zoo gemakkelijk de grootte van den druppel te kiezen: is de druppel te klein, dan kwetst men alle cellen bij het van elkaar trekken der dekglazen; is de druppel te groot dan liggen de cellen veel te dicht op elkaar, schrompelen, kleuren slecht enz. Zij vordert veel meer tijd en men moet altijd veel meer preparaten maken, daar er veel meer kans bestaat op breken en mislukken. Het is vrij lastig en minutieus werk, de dekglazen schoon te krijgen en droog: het kleinste stofje geeft een heele streep in het preparaat bij het vervaardigen. Ten slotte het inbetten in Canadabalsem, waarbij met de grootste nauwkeurigheid moet worden gelet op de reactie daarvan. Arneth gebruikt voor nauwkeurige onderzoekingen (dus niet altijd?) de dekglasmethode en gebruikt daarbij groote zeer dunne dekglazen van 21—26 m.M., waardoor het gemakkelijk is deze aan één kant tusschen vinger en duim te nemen en het uitstrijken gelijkmatiger kan geschieden dan op de oude methode der kleine dekglazen. Men moet bij het uitelkaartrekken der dekglazen geen bijzonderen weerstand voelen: men beweegt beide dekglazen ten opzichte van elkaar.

Daartegenover de gemakkelijke techniek der voorwerpglasmethode. Ik heb daarbij steeds gebruik gemaakt van een voorwerpglas waaruit aan een kant een klein hoekje en aan dienzelfden kant de randen rond waren geslepen, om het preparaat smaller te krijgen dan het voorwerpglas en de kans van kwetsing der cellen te verminderen. Men strijkt op deze wijze gemakkelijk uit, vlug en geleidelijk en men behoeft er alleen maar op te letten, dat men den bloeddruppel niet al te groot

neemt. De kleuringstechniek is zeer subtiel en wat hare uitvoering betreft nog steeds niet ideaal te noemen. Elke Giemsastamoplossing moet geprobeerd worden en hierin maken de Giemsa-tabletten van Burrouch en Welcome geen verschil ten opzichte van de Grübler-oplossing. Ik heb mij altijd gehouden aan de enkelvoudige Giemsa-kleuring.

Van het grootste belang is de neutrale reactie van het gedistilleerde water — steriel dubbel gedistilleerd water heeft geen voordeel — daar alkaliciteit de kernstructuur vervaagt en aan het protoplasma der lymphocyten een roode glans geeft, die veel gelijkt op azurophiele bestuiving of korreling. Het onderzoek met haematoxyline is de beste wijze voor beoordeeling van de bruikbaarheid van het water. Het snel uitvallen van kleurstofneerslag zou een zeer groot nadeel zijn, daar hierdoor de kleuringskracht sterk wordt verminderd. Mij is dit nooit zoo opgevallen en ik weet ook niet, hoe men het kan voorkomen. Wat den duur der kleuring betreft, kan men in het algemeen zeggen dat 20 minuten met een op 20 verdunde Giemsa-oplossing te kort is, maar deze moet ook weer voor elke Giemsa-oplossing worden nagegaan: bij te korte kleuring is de korreling slecht, bij te lange kleuring de kernstructuur niet goed te zien. Men kan veilig de kleuring even afspoelen onder de kraan der waterleiding. Men moet niet te versche en niet te oude preparaten kleuren. „Unterschichtung" van de kleurstof heeft geen voordeel: integendeel is de kleuring dan gewoonlijk minder intensief. Als fixatievloeistof gebruikte ik steeds absoluten methylalcohol en droogde de preparaten even door wat luchtstrooming, nadat de alcohol was afgeschud, dus ik verwijderde nooit den alcohol door spoeling in gedistilleerd water. Bij sommige ziekelijke afwijkingen merkt men wel, dat het uitstrijken van het bloed slecht gelukt, voornl. bij viscositeitsveranderingen.

Ik heb bij het bestudeeren van mijn preparaten veel aandacht besteed aan kernstructuur, kernvorm, protoplasma, korreling, grootte (vooral bij lymphocyten) en kwetsing der cellen. Wanneer men altijd dezelfde kleurmethode gebruikt, zijn daarin veel verschillen te zien, die kunnen dienen ter beoordeeling

van het bloedbeeld. Het is niet voldoende alleen de kernen te beschouwen en te meenen, dat daarmede de indeeling zoo scherp mogelijk is te maken en het bloed te karakteriseeren.

Schilling heeft op de degeneratieve kenmerken der kernen gewezen zonder daarbij iets te hechten aan korreling, protoplasma-eigenschappen der neutrophiele bloedcellen. Toch zullen bij langdurig onderzoek sommige verschillen daaromtrent zich aan ons opdringen met een aan zekerheid grenzende waarschijnlijkheid, omdat zij steeds terugkeeren en steeds in overeenstemming zijn met het daarbij gevonden klinisch beeld. Die verschillen in protoplasma en korreling zijn van integreerend belang voor beoordeeling van gedrag en reactie der lymphocyten, waarbij aan kernvorm en kernstructuur niet zulke ingrijpende veranderingen zijn te zien als bij de neutrophiele cellen. De kenmerken der lymphocyten, als zij of de vormingsplaatsen door een ziekteproces beïnvloed worden, zijn nog zoo slecht bekend; functie, doel, ouderdoms- en degeneratieverschijnselen nog zoo weinig vaststaande, dat elke waargenomen afwijking van waarde is. Het is bovendien geen moeilijk werk — zoolang wij nog geen lymphocyten-differentiaaltelling maken — bij elk bloedbeeld op te merken: lymphocyten, in het algemeen groot, met bleek of donker protoplasma, kernen vaak beginnende inkerving, veel of weinig azurophiele granula, grof of fijn, aanwezig in de groote bleeke of kleine lymphocyten. Al moge de verschuiving der lymphocyten voorloopig te wisselend zijn, om daaruit zekere besluiten te trekken, het heeft veel nut te trachten eenige kenmerken te systematiseeren. Hetzelfde geldt voor de monocyten, waarbij wij ook groote verschillen in morphologisch uiterlijk aantreffen b.v. de bestuiving kan zeer sterk of zeer weinig aanwezig zijn, vele kernen kunnen sterk ingesnoerd of zelfs gesegmenteerd zijn of bizar gevormd als in mitose gaande of wisselend in structuur; er kunnen weinig of veel vacuolen in het protoplasma worden gevonden. Wij staan pas in het begin der celindeelingen naar haar morphologisch uiterlijk.

De voornaamste en meest bestudeerde en gekende afwijkingen vindt men aan de neutrophiele leucocyten, aan hun

jonge en oudere en degeneratieve vormen. De kern kan niet, weinig of sterk gesegmenteerd zijn; structuurloos, met uitgesproken structuur, gezwollen of geschrompeld klein, met scherp gescheiden oxy- basichromatin en dit een netwerk vormend of onregelmatig in de kern verdeeld; het protoplasma kan basoampho-oxyphiel zijn; het kan geen, weinig of veel vacuolen bevatten tot volkomen spongieuswordens toe. De korreling kan klein, groot, samengeklonterd en onoverzichtelijk zijn, kan violet tot bruin tot rood zijn en zeer wisselend in de verschillende cellen. Over de eosinophiele en basophiele cellen zullen wij verder zwijgen, alhoewel daarin ook afwijkingen wat kernvorm betreft en kleur der korrels zijn te vinden. De „Reizformen" of Plasmacellen heb ik gerekend te hooren bij het lympatisch systeem en geef ze het liefst den naam van Türksche cellen.

Er is door mij niet op gelet, of het bloedonderzoek geschiedde vóór den hoofdmaaltijd, daar meestal zieken werden onderzocht en wel vaststaande is, dat ook bij de spijsverteringsleucocytosen geen verschuiving volgens Arneth wordt gevonden. Ook werd niet eropgelet, of patient in zittende of liggende houding verkeerde bij de bloedafname. Last not least is geen bijzondere aandacht geschonken aan de theorien der verdeeling der leucocyten in capillairen, venen en arterien.

Ik heb in het algemeen niet zooveel waarde gehecht aan het kennen van het totaal aantal leucocyten, niet alleen, omdat nog geen ideaal-betrouwbare methode is gevonden — volgens sommigen moet men driemaal tellen in de gewone gebruikelijke telkamers om verschillen van duizenden te kunnen uitsluiten-, maar ook, omdat ik tot de overtuiging ben gekomen, dat men uit een goed gemaakt uitstrijkpreparaat zekere besluiten kan trekken in relatieven zin omtrent het aantal. Vaak heb ik ter contrôle nageteld en mij daarbij nooit in sterke mate vergist als ik tevoren mijn indruk had weergegeven. Wanneer ik in het uitstrijkpreparaat een differentiaaltelling heb gemaakt geef ik als eindindruk weer: leucopenie — die is te herkennen al was het alleen maar aan den tijd, dien men voor de dif-

ferentiaaltelling noodig heeft-, geen of geringe leucocytose, matige of sterke leucocytose en ik meen, dat men aan deze kennis voldoende heeft. Ik weiger b.v. te erkennen, dat men uit het aantal alleen besluiten kan tot het bestaan van een abces n. l. als er meer dan 18000 leucocyten zijn. Ik meen ook, dat het geen bijzondere beteekenis heeft te weten, of er geen dan wel lichte leucocytose is — bovendien zijn physiologische schommelingen zeer ruim en hebben vele factoren daarop invloed — of er matige dan wel sterke leucocytose is. Het is er ons in het algemeen om te doen te weten, hoe de reactie van het beenmerg is, en om dat te beoordeelen heeft men wel het minste aan het absolute aantal. Waarmee men altijd weer opponeert is het vinden der leucopenie bij typhus: ik zou 3 gevallen kunnen noemen, waar klinisch ternauwernood aan typhus werd gedacht, maar bij het onderzoek der differentiaaltelling oogenblikkelijk de leucopenie opviel en uit de ARNETHSCHE verschuiving en verdere kenmerken van het bloedbeeld de diagnose:typhus bijna met zekerheid kon worden gesteld. Terwijl ik gewoonlijk voor een differentiaaltelling en verschuiving van 200 leucocyten volgens ARNETH-SCHILLING ± 10 minuten noodig heb, duurde dit onderzoek bij leucopenie tot 15 minuten, bij flinke leucocytose slechts 6-8 minuten. Bij geringe leucocytose zal het kennen van het aantal ons niet wijzer maken, noch indicatie geven tot het instellen van een bepaalde therapie. Het deed mij genoegen, dat ook SCHILLING bij zijn latere onderzoekingen op hetzelfde standpunt staat. Ik kan dan ook V. JAGIC niet bijvallen, die meent, dat alleen uit het absolute aantal valt te besluiten of er lymphocytose is ja dan neen, al geef ik toe dat in grensgevallen V. JAGIC gelijk heeft, maar daar weer zal het ons niets verder helpen te weten, of er geringe lymphocytose of geringe lymphopenie is en zullen alleen uitersten waarde hebben. Deze uitersten echter zullen ook in de relatieve cijfers tot uiting komen en dit is van practisch belang. Bovendien meen ik zeker, dat niet het absolute aantal *alleen* te betrouwen is en de volkomen te beoordeelen uiting van den toestand of de reactie van het lympha-

tisch systeem, maar dat inderdaad wel de onderlinge verhouding der cellen invloed heeft op het aantal. Sommige meenen zelfs, dat lymphocyten en neutrophiele leucyten vicarieerend voor elkaar kunnen optreden. Om een voorbeeld te noemen: de zoogenaamde „Lymphocyten-sturz" is van uiterst veel belang voor de beoordeeling van den ernst van den toestand: om deze niet te herkennen zou men zulk een enorm aantal leucocyten moeten hebben, dat het dan ook wel àls zoodanig in het oog valt. Het normale aantal lymphocyten per m.m. is van 1500—2000; vindt men nu b.v. 5% lymphocyten bij de differentiaaltelling dan verliest het pas de waarde van zijn beteekenis als er 30.000 leucocyten zijn en dit aantal moet opvallen, zoodat men er dan ook niet de beteekenis als verschijnsel van lymphocytensturz aanhecht.

Overigens is de telling een zeer tijdroovende bezigheid, die terstond moet uitgevoerd worden en uiterst veel zorg vereischt voor schoonhouden van instrumentarium, zoodat het een reden zou zijn om — tenzij voor zuiver wetenschappelijke onderzoekingen — van systematisch onderzoek af te zien. Men kan gemakkelijk op een morgen 6—10 uitstrijkpreparaten maken en kleuren: moest men echter bij elk onderzoek gaan tellen, zou het eene onmogelijkheid zijn. Bovendien is voor de beoordeeling der gevallen in de practijk het aantal van weinig belang en het hoofddoel dan ook van mijn onderzoek is aan te toonen, dat het inzien van een uitstrijkpreparaat en het maken van het differentiaalbloedbeeld met het verschuivingsbeeld volgens Arneth-Schilling altijd voldoende zijn en dat het absolute aantal daarbij hoegenaamd geen rol speelt.

Het onderzoek en de indeeling volgens Schilling-Torgau hebben mij volkomen voldaan, echter zou ik toch eenige opmerkingen willen maken, die gedeeltelijk van theoretisch, gedeeltelijk van practisch belang zijn. Mijn bezwaren tegen de namen die Schilling aan de verschillende cellen geeft, besprak ik reeds, eveneens Schilling's in gebreke blijven de verschuiving naar rechts te verklaren, alsook zijn niet precies weergegeven standpunt omtrent het wezen der segmenteering en de

beteekenis ervan als rijpingsproces der cel en zijn niet voldoende gemotiveerd ontkennen van ARNETH's verbruikstheorie, waar die toch zeker een groote factor bij het onstaan der leucocytose is. Hier nog het volgende: ik acht het van beteekenis in het algemeen de eigenschappen van het protoplasma en c. q. der korreling aan te geven, daar degeneratieve kenteekenen niet alleen in den kern gevonden kunnen worden en — zooals bij de lymphocyten — de protoplasmaveranderingen juist het meeste in het oog kunnen vallen. Ik ben het theoretisch niet eens met SCHILLING, dat hij onder myelocyten ook rekent cellen, waarin de kern duidelijk een indeuking vertoont en ik zou aan deze cellen den naam willen geven van metamyelocyten om PAPPENHEIM's naam te behouden en omdat deze cellen een goed te omschrijven kernbeeld vertoonen. Zij zijn n.l. ook niet gelijk te stellen met de jeugdvormen — de grens tusschen myelocyt en jeugdvorm is volgens SCHILLING's opvatting niet scherp te trekken — want men ziet zeer dikwijls bij een regenaratief bloedbeeld, dat er duidelijk jeugdvormen voorkomen (zuivere hoefijzervormen), zonder dat er myelocyten en myetamelocyten zijn en van den anderen kant zijn er evenmin altijd myelocyten aanwezig als er metamyelocyten te vinden zijn. Jeugdvormen zou ik willen noemen die cellen waarbij de indeuking gaat tot over de helft van de kern (als rond blaasje gedacht) waardoor de kern een zuivere hoefijzervorm krijgt, of als de kern een rechte staaf is. SCHILLING heeft verder te veel den indruk gegeven, dat hij *alle* staafkernige cellen als gedegenereerd en oud beschouwt en deze idee te veel gebonden aan leucopenie: er zijn immers ook gedegenereerde segmentkernige leucocyten en men ziet ook gedegenereerde staafkernige cellen bij leucocytose. Bovendien geeft niet alleen de kern aan of een cel gedegenereerd is maar ook het protoplasma, de korreling, de kwetsing, de vorming van vacuolen enz. Overigens ben ik het volkomen met SCHILLING eens, die het regeneratieve tegenover het degeneratieve bloedbeeld plaatst, al zijn de grenzen niet zoo scherp te trekken. Ik geef onder een bloedbeeld zeer kort weer den algemeenen

indruk omtrent aantal, kernvorm, protoplasma, korreling, vacuoliseering enz. en dat niet alleen van de neutrophiele maar ook van lymphocyten en indien van opvallende beteekenis van monocyten en eosinophiele cellen. Dan eerst komt het eindoordeel.

Omtrent de beteekenis der verschillende grootten der neutrophiele cellen heb ik geen inzicht, al vallen soms de zeer kleine cellen bij een zwaar infectieus bloedbeeld en de zeer groote cellen b.v. bij de pernicieuze anaemie op naast de hooge segmenteering. In het algemeen worden groote neutrophiele cellen als jong beschouwd vanwege de jonge kern. Voorts zijn mij meerdere malen opgevallen de vele werkelijke *T-vormen* der enkel-kernige neutrophiele cellen — niet te verwarren met het begrip T-vorm van ARNETH — bij sommige sterk naar links verschoven bloedbeelden en heb ik mij voorgesteld, dat die *T-vorm* zich mogelijk ontwikkelt uit den hoefijzer of rechtestaafvorm door uitbochting van den kern in het midden van het lichaam van den kern af. Ik kon niet steeds beslissen of het jeugd- of gedegenereerde cellen waren, zag ze daarvoor niet dikwijls genoeg. Dat de *S-vorm* van de kern per sé een degeneratievorm is zooals veelal wordt aangenomen o.a. ook door SCHILLING, die meent, dat er geen kernstructuur in is te herkennen (zie SCHILLING's teekening in Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 89) dat meen ik zeker te mogen ontkennen, daar ik er te vaak een licht-gefelderte kernstructuur in zag en mij bovendien voorstel, dat deze vorm *moet* ontstaan bij uitgroeiing van den rechtestaafvorm der jeugdcellen. Immers bij de verdere rijping wordt de cel kleiner inplaats van grooter en moet zich de kernstaaf dus ombuigen, waardoor direct de *S-* of *Z-vorm* voor den dag komt. Ik heb geen verdere aandacht geschonken aan de opvallend sterke segmenteering bij pernicieuze, aplastische anaemie en in sommige gevallen in het reconvalescentiestadium, waag dus niet te beslissen of het een teeken is van hyperfunctie bij laag aantal (in analogie met megalocyten) of van weinig gebruik en dus langdurig bestaan (al of niet bij sterken aanmaak), kan het feit echter niet beschouwen als teeken van degeneratie.

Toen ik eenigen tijd bezig was den kernvorm nauwkeurig

te bestudeeren, viel mij op de groote wisseling van korreling in de verschillende gevallen. Al heeft de kleuring daarbij een zeer grooten vaak niet zuiver te beoordeelen invloed, er zijn toch zekere kenteekenen, die met zóó groote regelmatigheid terugkeeren, dat het niet anders kan, of men mag aan die verschillen beteekenis toekennen. Zoo kan de korreling niet of ter nauwernood aanwezig zijn, zeer wisselend in de verschillende cellen wat aantal en grootte betreft, duidelijk oxyphiel zijn, of basophiel of zuiver neutrophiel; ze kan gezwollen zijn en onoverzichtelijk. Het afwezig zijn van korreling (agranulocyten) is altijd al beschouwd als een teeken van degeneratie der cellen. Zoo is de kleinheid der korreling een teeken van rijpheid en de groote korreling een teeken van jeugd evenals de basophilie (bruin-grauw-blauw). Soms zijn de korrels zoo rood, dat zij gelijken op de azurophiele granula der lymphocyten en wel alleen bij sterk verschoven bloedbeelden: het zou een jeugdteeken zijn, zooals die roode korreling, die beschreven is in de onrijpe, zoogenaamde pro-myelocyten. Gezwollen groote en talrijke korrels ziet men alleen in de sterk verschoven bloedbeelden. Het is hier eerste eisch, om alle mogelijke kleine technische fouten uit te schakelen: het beste is verschillende bloedbeelden, tegelijkertijd op gelijke wijze gekleurd, te vergelijken. Wanneer het protoplasma duidelijke baspohilie vertoont, wordt dit beschouwd als een teeken van jeugd of onrijpheid; is het duidelijk oxyphiel, dan gaat het gewoonlijk gepaard met degeneratieve kenteekenen in korreling en kern. Zijn de cellen sterk gekwetst, zoodat ze niet meer rond zijn, dan wordt dit beschouwd als een bewijs, dat de cel nog te waterrijk is en dus nog jong. Wat de vacuolen betreft, die mag men bijna zeker beschouwen als te zijn van degeneratieven aard. Verschillende schrijvers als Meijer—Estorf, Weigeldt e.a. vonden ze bij purpura, leveratrophie enz. Overzie ik *mijne* bloedbeelden dan vind ik *enkele* gevallen, waarbij zeer vele vacuolen gevonden werden in alle rijpe en ook in vele jonge cellen; *vele*, waarbij vermeldt staat: tamelijk vele of sommige neutrophiele cellen hebben enkele kleine vacuolen in hun protoplasma,

maar altijd waren dat sterk infectieuze bloedbeelden, zoodat ook ik ze als degeneratieteeken heb beschouwd, maar er alleen waarde aan gehecht voor de prognose, als er zeer vele waren. Hoe de vacuolen ontstaan in de polynucleaire cellen en of zij altijd uit vetdruppeltjes (cholesterine) bestaan, weet ik niet. Zij hebben waarschijnlijk niet dezelfde beteekenis als de vacuolen der lymphocyten (Schaumzelle) of der monocyten. Bij de monocyten zijn zij zeker veroorzaakt door phagocyteering van verschillende elementen en vindt men vaak den vorm van het gephagocyteerde terug b.v. van een erythrocyt; maar hier zijn het dan ook geen degeneratieverschijnselen. Eens heb ik in een preparaat van een pleuritisch exsudaat aangetroffen vele polynucleaire neutrophiele leucocyten, die erythrocyten gephagocyteerd hadden en alstoen ook gezien, dat in het protoplasma één groote vacuole ter grootte van een erythrocyt overbleef: dit zou er dus op wijzen, dat de aanwezigheid van vacuolen in de neutrophiele cellen geen degeneratie *behoeft* te zijn.

Het onderzoek der lymphocyten was niet mijn bijzonder doel maar toch zijn er verschillende veranderingen aan de lymphocyten mij zoo sterk opgevallen, dat ik ze wat uitgebreider wil vermelden. Men ziet over het algemeen in normale of ongeveer normale bloedbeelden weinig lymphocyten met zeer donkere excentrische kern en een zeer smal randje protroplasma, maar veel meer middelgroote wat bleeke lymphocyten met wat lichteren, matig geconstrueerden excentrischen kern en protoplasma-ophooping aan den rand der cel. Hierin vindt men de azurophiele granula alsook in de werkelijk groote bleeke lymphocyten: men vindt ze niet in de grootere lymphocyten, waar de donkere kern gewoonlijk in het midden ligt en het protoplasma vrij sterk basophiel gekleurd is, lymphocyten die gaan lijken op de Türksche cellen en misschien overgangen daarnaar zijn. Over de beteekenis dier azurophiele granula is men het nog lang niet eens: vele beschouwen ze als een kernsecretieproduct en een teeken, dat de cel ouder is en hare functie heeft gedaan; anderen als dragers der specifieke spelfunctie.

Die granula ziet men alleen dus in de middelgroote bleeke lymphocyten en gewoonlijk vindt men ze niet bij zwaar infectieuze (toxische) processen. Hierop heb ik toch ook weer uitzonderingen gezien. Soms zijn de granula grof en weinig talrijk, soms zeer talrijk en fijn: daarin eenige regelmaat te herkennen is mij niet gelukt. Mogelijk wordt echter door voortgezet onderzoek de volledige onbekendheid hiermee en met de ontwikkeling der lymphocyten opgehelderd. Ik geloof niet, zooals De Haan in zijne dissertatie beweert, dat de lymphocyten in het stroomende bloed of direct nadat zij de bloedbaan verlaten hebben, over kunnen gaan in gegranuleerde polynucleaire cellen, evenmin, dat zij alleen in ons lichaam zijn om ons tegen enkele infectieziekten te helpen beschermen en geen fermentdragers zouden zijn. Men weet toch nog niets omtrent hunne functie bij spijsvertering en inwendige stofwisseling. Het plotseling dalen van het aantal, de zoogenaamde lymphocytensturz, heeft een ongunstige beteekenis: waarom? De verklaring der constitutioneele en reconvalescentielymphocytose wacht nog. Zoo zijn de onbeantwoorde vragen even talrijk als de verschijnselen en uitingen der lymphocyten zijn.

De *monocyten* — hoe men ook over functie en oorsprong ervan moge denken — vormen waarschijnlijk een apart celsysteem. Schilling heeft in een onlangs verschenen artikel het aparte celsysteem tot een volledig geargumenteerd feit willen verklaren. Ik kan grootendeels met Schilling in zijn zienswijze meegaan, geloof dus niet, als v. Jagic schrijft, dat het gedegenereerde myeloblasten zijn (wat zouden toch altijd 6—8 % gedegenereerde cellen in het bloed doen? waarom dan juist vermindering als men meer degeneratie verwacht en vermeerdering vaak in reconvalescentie? waarvan haar phagocytose?), evenmin als Arneth schrijft, dat het de oudste vormen zijn der lymphocyten, al valt het dikwijls zeer moeilijk of is het onmogelijk groote mononucleaire cellen van grootelymphocyten te onderkennen. Dit is echter een gevolg van onze gebrekkige kleuring. Er komen ook aan die cellen vele veranderingen bij ziekteafwijkingen voor b.v. de basophilie van het protoplasma

kan sterk op den voorgrond komen, zoodat van azurophiele bestuiving niets is te zien; de bestuiving kan ongeveer korrelvormig zijn; de kern kan bizar gevormd als in beginnende mitose of sterk ingebocht tot zelfs gesegmenteerd zijn. Soms ziet men in de kern een sterk lichtende nucleolus zonder wand, soms meerdere meer donkere nucleoli met duidelijken wand. Vacuoliseering tot volkomen spongieus protoplasma toe is geen zeldzame bevinding. Het leek mij of ik vermeerdering kon vinden in het voorjaar. Ook hier ligt veel onderzoek te wachten. Ik heb de afwijkingen niet genoeg gesystematiseerd, wil er in dit proefschrift niet verder op ingaan.

De beteekenis der eosinophiele cellen, zou men zeggen, moet voor de hand liggend zijn, daar zij met zoo groote regelmaat verdwijnen, terugkeeren en zich vermeerderen. Dat men hare verdwijning zou moeten toeschrijven aan „gevoeiligheid" der cellen, lijkt mij zeer vreemd, daar ze toch bij heftig toxische toestanden als scarlatina tot in vermeerderd aantal aanwezig kunnen zijn. Zij zijn buitengewoon monotoon om te zien, zoowel wat hare korreling als hare kernen betreft, al is er vaak een duidelijke verschuiving naar links aan te toonen bij sterke vermeerdering. Of blauwkleuring der korrels bij *Giemsakleuring* zeker wijst op jeugd betwijfel ik: bij een patient met 50% eosionophiele cellen vond ik nooit blauwe korrels en hieronder waren toch vele eenkernige cellen tot myelocyten toe. Die blauwe korreling wordt naar mijne meening vaak veroorzaakt door fout in de kleuringstechniek o.a. alkaliciteit van het gedistilleerde water.

Evenmin heb ik inzicht kunnen krijgen in de beteekenis en het verschuiven en het verdwijnen der basophiele cellen. Men ziet ze nog al eens vermeerderd in het reconvalescentiestadium na infectieziekten. Zij zijn bij infecties in het algemeen niet zoo „gevoelig" als de eosinophiele cellen. De korreling is zeer licht oplosbaar.

Ik heb dus de door Schilling gegeven indeeling gevolgd niettegenstaande de door mij geuitte bezwaren en ben tot de overtuiging gekomen, dat practisch evenveel zoo niet meer

bereikt wordt met SCHILLING's indeeling — vooral ook door zijne indeeling in regeneratief en degeneratief bloedbeeld —, dan door het bloedonderzoek te doen volgens ARNETH. Vooreerst immers beschouwt ARNETH alleen de neutrophiele cellen, want zoo men ook bij andere cellen ARNETH's voorstellen in zijn monographie van 1919 zou willen volgen, was het eene onmogelijkheid een geregeld bloedonderzoek bij verschillende ziekten te doen. Maar wanneer ik zijn vele schemata doorzie, dan vind ik daaronder geen enkel, waar practisch het nut blijkt, dat bij de onderverdeeling kl. II—kl. V naast de verschuiving van kl. II naar kl. I handhaaft, al moet worden toegegeven, dat wij nog geen helder beeld hebben, wat de segmenteering in 3—5 en meer segmenten beduidt tegenover de enkelvoudige en in twee gedeelten gesegmenteerde kern. Voor het wetenschappelijk onderzoek mag dus ARNETH's indeeling niet verworpen worden. De onderklassen *K* en *S* verliezen uit practisch inzicht alle beteekenis en ik voor mij persoonlijk geloof, dat de uitstrijkwijze te grof is, om omtrent de kernsegmentenvorm iets te besluiten, wat de vorm in vivo en den ouderdom der cel betreft. Bovendien is zeker door het donkerveldonderzoek aangetoond, dat die vormen voortdurend veranderen. Uitdrukkelijk zij hier nog eens herhaald, dat de verdere segmenteering noch in wezen noch in beteekenis is bekend en dat daaraan dus niet alle beteekenis kan ontzegd worden. ARNETH's onderverdeeling der I klasse in M, Wb, Wa, Ta, en Tb cellen is onlogisch en onpractisch, hoewel ik het niet meer dan billijk zou vinden, indien de oorspronkelijk door ARNETH gegeven benamingen konden worden behouden. Bovendien zijn de kernen volgens ARNETH's indeeling niet volkomen scherp te kenmerken. Het grootste voordeel van SCHILLING echter is, dat hij de ARNETSCHE verschuiving heeft ingelascht in het differentiaalleucocytenbloedbeeld, want alleen daardoor krijgen wij een volledig inzicht in de reactie en het gedrag der leucocyten. Met ARNETH's indeeling der lymphocyten, Ehrlich'sche cellen en Reizcellen kan ik niet meegaan, op grond, dat in vele cellen de grootste veranderingen zich afspelen in het

protoplasma en er geen zeker physiologisch beeld der kernen is te construeeren wat hun vorm betreft. Wij weten nog te weinig van hare beteekenis af. Wij hebben de goede indeeling der lymphocyten nog niet gevonden evenmin die der monocyten. Aan de nadere preciseering der eosinophiele en mestcellen heb ik zeer weinig tijd besteed, behoudens wanneer er onder de eosinophiele cellen veel cellen waren met niet gesegmenteerden kern d.i. de verschuiving naar links van het eosinophiele bloedbeeld. Het is echter zeer belangwekkend te onderzoeken, waarom de segmenteering der eosinophiele cellen nooit verder gaat dan kl. II—kl. III: gaan zij eerder ten gronde, is de segmenteering hierbij van andere beteekenis? Duidelijke degeneratieve kenmerken zag ik nooit aan de kernen.

Wij hebben in SCHILLING's bloedbeeld een middel van bijzonder hooge practische en klinische beteekenis. Mijn tweede doel is geweest SCHILLING's methode aan de practijk te toetsen en nimmer heb ik gevoeld, dat het beeld der neutrophiele cellen nog niet helder genoeg voor oogen stond, al wacht hier nog de vervolmaking, door *zekere* onderscheidingsmiddelen ten opzichte van het protoplasma en korreling naast die der kernen.

Het is een kunstfout bij een nauwkeurig bloedonderzoek, de verschuiving naar links in den zin van ARNETH—SCHILLING der neutrophiele cellen niet op te merken, want zij is altijd een pathologisch verschijnsel, al zijn er klinisch geen afwijkingen te vinden en zij gaat altijd terug als de volkomen normale toestand weer is hersteld. Het is dus een absoluut betrouwbaar verschijnsel. Zij gaat gewoonlijk parallel aan den ernst van den toestand, loopt dien soms al vooruit, zij geeft ons een nauwkeurig inzicht in de functie en het reactievermogen van beenmerg.

SCHILLING's indeeling en techniek is zeer gemakkelijk aan te leeren en slechts in weinig gevallen laat zij ruimte voor te subjectief inzicht, terwijl hetzelfde niet van ARNETH's indeeling kan gezegd worden. Zij vergt niet veel tijd en dit is van belang, als men het bloedonderzoek wil uitgevoerd zien als geschikt voor massaonderzoek en voor de practijk. Ik

hecht weliswaar niet aan den tijd de groote waarde, die Schilling er aan hecht, als hij den korten tijdsduur een *argument* vindt voor zijn methode tegenover die van Arneth, Wolff, Kothe, Bonnsdorf, daar de kortere tijdsduur niet pleit voor de wetenschappelijke waarde en die methode de beste is die den zuiversten indruk geeft. Ik bewonder Schilling die in zoo'n korten tijd kans ziet een differentiaalbloedbeeld met verschuivingsbeeld van 200 leucocyten aan te leggen. Echter is een kwartier niet te lang voor eene methode, waaraan men zooveel waarde kan toevertrouwen voor diagnose, prognose, beoordeeling van den ernst der toestand. Over Schilling's differentiaalleucocytenmeter spreek ik verder niet: misschien heeft hij voor het onderwijs eenige waarde. Zijn gedrukt schema is goed alhoewel te missen.

Arneth's „Ergebnisse" in 1919.

Arneth zegt in zijn „Ergebnisse", dat hoogstens 10% in de T. klasse aanwezig mogen zijn, om nog normaal genoemd te worden. Dit wil dus zeggen één T-cel op 10 gesegmenteerde cellen-vreemd is, dat hij voor zijn andere klassen geen limiet aangeeft, hetgeen wel het bewijs is, dat in die verschillende klassen II-V zeer groote schommelingen mogelijk zijn zonder pathologisch genoemd te mogen worden. Schilling stelt het aantal staafkernige op 4 percent in de differentiaaltelling d.w.z. bij een percentage van 63-67 neutrophiele cellen een staafkernige op 16-17 gesegmenteerde cellen en hij geeft dit op als limiet. Nu is het mij niet geheel duidelijk geworden, of Schilling bedoelt met 4%, dat er op 100 willekeurige leucocyten 4 staafkernige neutrophiele cellen voorkomen, zoodat dan de verdeeling wordt één staafkernige op 25 segmentkernige, dan wel zooals ik boven beschreef. Het is mij als waarschijnlijk gebleken, dat als normaal nog mag worden beschouwd althans hierin mijn onderzoekingen, wanneer op 13-17 gesegmenteerde cellen een staafkernige wordt gevonden; dat een staafkernige op 25 gesegmenteerde te veel naar rechts en een staafkernige op 10 gesegmenteerde te veel naar links mag genoemd worden. Het is van belang hierop scherp te letten, daar die verhouding een maatstaf is voor de sterkte der verschuiving: zoo kan de verhouding bij verschuiving naar links worden één staafkernige (c.q. jeugdvormen erbij genomen) op een segmentkernige of zelfs $1^1/_2$ of 2 staafkernige cellen op een segmentkernige. Men kan dit den verschuivingsindex noemen. Vreemd is ook weer voor Arneth's indeeling, dat er

geen regelmaat is in de verhouding der kl, II, III, IV en V, al verdwijnt meestal eerst kl. V uit het bloedbeeld dan kl. IV enz. bij verschuiving naar links, maar niet altijd zooals b.v. bij lymphatische leukaemie door ARNETH zelf is beschreven. Tegen alle onderzoekers in handhaaft hij nog zijne onderverdeeling der klassen naar den vorm der kernsegmenten in K en S vormen. Ook ARNETH is teruggekomen van de opname der grootte der neutrophiele cellen: er zijn zekere verschillen hem opgevallen en o.a onderscheidt hij bij myeloide leukaemie micro- en macromyelocyten. Hij blijft onnauwkeurig in zijn beschouwing der segmenteering omtrent de plaats, waar die plaats vindt en zegt: „unter normalen Verhältnissen hat diese Entwicklung (d.i. van myelocyt tot polynucleaire cel) so vollständig im Marke bereits stattgefunden, dasz nunmehr relativ wenige Procente T-cellen im periferen Blute erscheinen". Waar heeft de *segmenteering* plaats en tot hoever, tot welke klasse? ARNETH geeft wel toe, dat onder T-cellen exemplaren worden bijeengebracht, die wat hun ouderdom betreft, ver uit elkaar liggen. ARNETH's hoofdoel is geweest het begrip hyper- en hypocytose naderbij te brengen, niet zoozeer heeft hij zijne verschuiving benut voor het stellen van diagnose en prognose. Het doet vreemd aan, daar ARNETH's verbruikstheorie in vele gevallen niet voldoet en in geen geval de eenige oorzaak is der leucocytose c. q. leucopenie. Een bepaald vernietigingsbloedbeeld gezien in het licht van zijn verbruikstheorie is volgens ARNETH niet voor een bepaalde ziekte op te stellen: dit nu is in zeker opzicht waar, daar vele factoren een rol spelen, maar bij vele ziekten wordt toch altijd een verschuiving tot een bepaalden graad weergevonden b.v. bij een pneumonie vindt men zeker altijd enkele procenten jeugdvormen. Om alle vreemde benamingen te ontgaan, stelt ARNETH nu volgend algemeen schema op:

Vermeerdering aantal leucocyten:

a/met verschuiving naar rechts.
b/met verschuiving naar links.
c/zonder verschuiving.

Evenzoo voor de gevallen met vermindering van het aantal

leucocyten en voor de gevallen met normaal aantal leucocyten. Arneth erkent wel positieve chemotaxis, maar dit is niet *alleen* de oorzaak der hypercytose, evenzoo ook een werking van het toxische agens op bloed en merg voor het ontstaan der hyper-(hypo)cytose: de verschuiving, zegt hij, hangt van zooveel factoren af. Hij gelooft echter niet aan Naegeli's idee van sufficientie en insufficientie van het beenmerg ter verklaring van het bloedbeeld. Er zijn, zegt hij, gevallen met klinisch geringe symptomen en sterke verschuiving (varicelli, mazelen) en gevallen met zeer ernstig klinisch beeld en lichte verschuiving b.v. rheuma, erysipelas (volgens mij is daar altijd sterke verschuiving), tuberculose. Bovendien kan het bloedbeeld vooruitgaan, terwijl het klinische beeld het omgekeerde zou doen vermoeden, b.v. bij typhus. Dan is hypercytose lang niet atlijd *de* heilzame factor, maar vaak ook vermindering van het aantal leucocyten. Men vindt, zegt Arneth, in het algemeen leucopenie, wanneer bacterien in het bloed zijn (dit is toch zeker niet vol te houden, daar men b.v. bij sepsis in het begin bijna altijd een hypercytose vindt.) Zoo zou men uit de leucopenie bij mazelen, parotitis, varicelli mogen besluiten, dat de verwekker in het bloed is. Bij typhus stijgt het aantal leucocyten terstond, als de bacterien uit het bloed zijn verdwenen, terwijl dan toch nog de toxinenwerking doorgaat: van andere zijde is dit echter betwist.

De cellen van een en dezelfde klasse, zegt Arneth, zijn onder elkaar niet alle gelijkwaardig: dat is een voornaam punt, dat Arneth toegeeft, want daarop heeft Schilling hem het heftigst aangevallen nl. dat alle cellen in kl. I niet gelijk, maar jong en oud kunnen zijn.

Ook Metschnikoff zegt, dat de antitoxinen en bactericide stoffen vrijkomen door „Zerfall" der leucocyten: Arneth vindt daarin een steun voor zijne verbruikstheorie.

Het vrijgeworden *nuclein* uit de vele leucocyten die te gronde gaan kan bactericied werke (Kossel): men heeft door nucleininspuitingen eene hypercytose kunnen verwekken, waarna men bij proefdieren eene 3-voudige doodelijke gift pneumococcen

kon inspuiten, zonder dat de dieren te gronde gingen. Ziehier dus eene werking van stoffen op het beenmerg. In de praktijk echter hebben die hypercytosen — zoo zij al ontstonden — toch weinig nut, daar moet worden aangenomen, dat voor elke ziekte specifieke anti-lichamen moeten gevormd worden en vervoerd door specifieke leucocyten.

Hoe en waar de leucocyten te gronde gaan, is nog zeer onvoldoende bekend. Grawitz berekende, dat bij honden dagelijks één milliard lymphocyten nieuw in het bloed komen door ductus thoracicus (hoe weet hij zeker dat het alle *jonge* lymphocyten zijn?): er moeten er dus ook dagelijks zooveel te gronde gaan, daar men nergens eene ophooping ziet. Hetzelfde moet wel het geval met de leucocyten?

De isohypercytose in het reconvalescentie-stadium moet verklaard worden uit een soort hypertrofie van het beenmerg. Arneth zegt: die isohypercytose kan tot dihypercytose stijgen: dit is mij volslagen onduidelijk, immers verschuiving naar rechts is toch geen uitdrukking van sterkere werking van het beenmerg, want men vindt ze bij aplastische, pernicieuse anaemie, hongertoestanden, enz. Het is niet waarschijnlijk, zegt Arneth, dat bij een infectie slechts ééne celsoort wordt beinvloed: dat is volkomen goed gezien, maar dan tevens een bevel om ook die andere cellen te beschouwen. Toch zijn er wel zuivere systeemaandoeningen b.v. Hodgkin'sche ziekte.

Pneumonia crouposa

Men kan bij de croupeuze pneumonie een zeker doorsnee-bloedbeeld vaststellen, al zijn variaties in gedrag en aantal der leucocyten mogelijk. De verschuiving gaat altijd tot eenige procenten jeugdvormen toe bij volwassenen en bij kinderen vindt men gewoonlijk ook eenige procenten myelocyten. Het valt bij ARNETH's beschrijving herhaaldelijk op, dat hij bij de volwassenen enkele procenten myelocyten vindt en geen *W*-vormen: dit is mij nooit opgevallen tenzij een zeer enkele myelocyt of een enkele jeugdvorm, die ook bij de lichtste verschuiving soms gevonden worden. Het aantal leucocyten is bijna altijd verhoogd en ook bij de doodelijk verloopende pneunomieën is er geen sprake van zóó sterke daling van het aantal, dat van uitputting van het merg mocht worden gesproken behoudens bij zeer zware gevallen.

Patient *Sch.*, man 54 jaar, 8 Februari 1920 ziek. 14 Febr. doodziek opgenomen. Pneumonia crouposa lobi inf. sin. Op 15 Febr. pneumonie zich over linker bovenkwab uitgebreid. 20 Febr. toestand achteruitgaande maar temperatuur sinds 19 Febr. normaal. Pols op 20 Febr. 's avonds plotseling zeer frequent Exitus letalis op 21 Febr. 's morgens. Bloedonderzoek:

	M.	J.	St.	G.	L.	Mo.	E.	B.	T.
19 Febr.	0	1½%	54,25%	40,75%	2 %	1 %	0	0	1
20 Febr.	0	3 %	57%	36%	2½%	1½%	0	0	1

M. = Myelocyt. Me. = Metamyelocyt. J. = Jeugdvormen. St. = Staafkernig. G. = Gesegmenteerd. L. = Lymphocyten. M. = Monocyten. E. = Eosinophiele. B. = Basophiele. T. = Türksche cellen.

Oordeel over het bloedbeeld: sterke leucocytose. Zeer volle en grove onoverzichtelijke grauwe korreling in basophiel protoplasma; vrij veel zwarte vlekken (opeenhoopingen van chromatin) in de kernen der neutrophiele cellen en kernstructuur onduidelijk. Enkele vacuolen in rijpe vormen. Vrij sterke kwetsing.

Patient *de W.* 54 jaar. 9 April 1921 ziek. 14 April doodziek binnen. Pneumonia crouposa lob. inf. amborum. Op 21 April temp. remitteerend. 22 April: patient maakt zieken indruk maar temp. is normaal. Er is wat wrijven gehoord boven de groote vaten. 27 April. Toestand snel achteruit gaande. 28 April 2 uur voormiddag exitus letalis. Bloedbeeld.

		M.	Me.	J.	St.	G.	L.	Mo.	E.	B.	T.
16	April	0	0	1½%	32%	59½%	1½%	5½%	0	0	2
20	„	0	0	1%	33%	58%	7%	1%	0	0	0
21	„	1%	1%	1%	29%	57%	8½%	2½%	0	0	0
23	„	½%	1%	2,25%	30,75%	61%	4%	1%	0	0	**4**
25	„	1%	2%	3%	28%	60½%	3%	2½%	0	0	1
26	„	1%	1%	2½%	38½%	52½%	2½%	2%	0	0	0

Gaan wij het oordeel over het bloedbeeld na, dan zien wij, dat sterke leucocytose blijft bestaan, dat de verschuiving verder naar links gaat in plaats van terug te gaan, dat het aantal lymphocyten niet stijgen wil: zelfs mag van een lymphocytensturz gesproken worden; dat er *geen* eosinophiele cellen te vinden zijn, dat er *4* Türksche cellen worden gevonden op *8* lymphocyten.

Allen dus teekenen van voortschrijdende infectie. Het meest leerzaam echter zijn de veranderingen in de cellen zelf: vooreerst was dit een geval waar vele van de besproken *T-vormen* (niet te verwarren met de ARNETHSCHE *T*-vormen) voorkwamen die echter op 25 April niet meer in opvallend aantal werden gezien. Korreling in het begin grof maar neutrophiel soms klein en rood. Kernen waren wat gezwollen met enkele chromatinophoopingen. Jong regeneratief bloedbeeld. Op 20 April staat van de korreling vermeld: over het algemeen slecht en rood. Pro-

toplasma basophiel, vrij sterk gekwetst. De korreling wordt de volgend malen beschreven als vrij talrijk maar klein en rood d. w. z. onrijp. Weinig zwarte vlekken worden in de kernen gezien: kernen steeds gezwollen. Op 26 April staat genoteerd: korreling wisselend soms grof en grauw soms zeer slecht of afwezig. In de kernen enkele zwarte vlekken maar structuur is te zien. Van de lymphocyten vind ik vermeld: in het begin klein en donker, later worden ook groote bleeke lymphocyten gevonden met enkele granula en wel op 20 en 21 April d.i. als de lymphocyten even in aantal toenemen. Daarna staat genoteerd: donkere kleine en middel groote lymphocyten: *geen* granula. Wij zien in dat bloedbeeld langzamerhand de degeneratieteekenen optreden en niet voornamelijk aan de kernen, die het meest jeugdteekenen blijven dragen, maar aan protoplasma en korreling. Bij obductie werd naast de pneunomiae crouposae, die in resolutie waren, een zeer sterke pericarditis suppurativa gevonden.

Patient *Sch.* oud 24 jaar. Pneunomia crouposa. Ziek sinds 11 Mei. Temp. bleef ook na negenden dag hoog: uit bloed veel pneumococcen gekweekt. 27 Mei meningitissymptonen. 29 Mei 1 uur 30 voormiddag exitus letalis. Bloedbeeld:

	M.	J.	St.	G.	L.	Mo.	E.	B.	T.
18 Mei	0	2½%	41½%	27%	13%	15½%	0.5%	0	0
20 „	0	2%	40½%	37½%	12%	7%	1%	0	0
21 „	1%	3%	33%	43½%	15½%	4%	1	0	0
23 „	1½%	4½%	35%	46½%	9%	4%	0	0	0
26 „	0	3%	41%	42%	12%	2%	0	0	0
28 „ 's morg.	0	1%	36%	50½%	8%	4½%	0	0	0
28 „ 's av.	0	2%	30%	55½%	7½%	5%	0	0	0

Hier staat bij vermeld, dat de laatste dagen leucopenie werd gevonden. Helaas beschreef ik in dien tijd nog niet zoo nauwkeurig het bloedbeeld, zoodat er verder niet uit valt af te leiden, of er degeneratiekenteekenen aan cellen werden

gevonden. Vreemd is *geen* leukaemoid-bloedbeeld maar eerder een teruggaan niettegenstaande de zeer ernstige complicatie der meningitis op 27 Mei. Het weer verdwijnen der eosinophielecellen is hier zeer leerzaam. Ziehier een voorbeeld van kinderpneumonie:

Patëntje J. M. oud 5 jaar. Pneumonia crouposa lob. inf. sin; ziek sinds 30 Mei 1920.

	M.	J.	St.	G.	L.	Mo.	E.	B.	T.
5 Juni	3½%	9½%	40%	24½%	19%	3%	0	0	0
7 „	2 %	5 %	24%	20 %	39%	3%	5%	0	2%
12 „	0	0	8½%	27 %	54½%	7½%	2½%	1	0
20 „	0	0	4 %	37½%	49%	7 %	2½%	0	2

Steeds staat genoteerd: leucocytose maar niet zeer sterk. De crisis viel op 6 Juni: we zien, dat terstond de lymphocyten sterk in aantal stijgen en de eosinophiele cellen terugkeeren. Hoe snel het sterk verschoven bloedbeeld bij dit kind tot ongeveer normaal terugkeert! Het is mij niet gelukt te volgen, totdat het bloedbeeld weer geheel normaal was, daar een staafkernige op 10 segmentkernige nog *iets* naar links verschoven is.

Ik vond altijd bij de pneumonie een aneosinophilie, al bekeek ik niet steeds een dikken druppel naast een uitstrijk preparaat: ééns slechts bleef een eosinophilie van 3 % bestaan, die in het reconvalescentiestadium steeg tot 17 % en wel bij een kleurling uit W.-Indië: een verklaring er voor kon ik niet vinden (worminfectie?) Een enkele maal zien we de eosinophiele cellen al verschijnen, voordat de crisis er is: de dageraad der genezing.

Volgens Arneth wordt er in den tijd van de crisis of postcritisch een tweede verslechtering van het bloedbeeld gevonden: mij is dat echter slechts heel enkele malen opgevallen.

Voor de prognose geeft het bloedbeeld dikwijls vrij ernstige en betrouwbare gegevens, zoo als bij patiënt d. W. en bij patiënt v. B.

Patient *v. B.* 25 jaar, 18 Juli zwaar ziek binnen. Pneumonia crouposa lob. inf. dextri et lob. medii. Op 25 Juli ook rhonchi in linkeronderkwab en op 26 Juli is patient zeer cyanotisch. Pols nog niet zeer frequent.

Op 27 Juli begint temp. remitteerend te worden, is 's av. nog zeer hoog. Op 30 Juli temp. normaal. Op 12 Augustus geen afwijkingen meer. Op 14 Aug. ontslagen. 26 Aug. normaal bloedbeeld:

	M.	J.	St.	G.	L	Mo.	E.	B.	T.
24 Juli	0	3%	38½%	42½%	11½%	4½%	0	0	0
25 „	0	3%	40%	42%	9%	6%	0	0	0
26 „	0	2%	33½%	48%	15½%	1%	1	0	1
27 „	0	3½%	26%	52½%	15½%	2½%	1	0	0
29 „	0	2%	18%	62%	17%	1%	1	0	1
1 Aug.	0	0	24%	53%	19%	3½%	1%	0	1
4 „	0	0	13½%	57½%	25%	3½%	0.5%	0	0
14 „	0	0	10½%	42%	41%	5%	1½%	1	1
19 „	0	0	13½%	32%	45%	8%	1½%	1	0
26 „	0	0	5%	47%	42%	3½%	1½%	1%	0

Bij onderzoek op 1 September werd reconvalescentietijd gestoord door een tusschenkomende keelontsteking met influenzaverschijnselen.

Bloedbeeld gaf hier de ernstige verergering, die gevolgd zou zijn uit de aandoening van linkeronderkwab *niet* aan: deze volgde dan ook niet.

De leucocytose schijnt enorme afmetingen te kunnen aannemen tot 100,000 leucocyten toe. De intensiteit der leucocytose echter zegt niets omtrent den ernst der infectie: n.l. kan bij lichte pneumoniegevallen een sterke leucocytose gevonden worden en omgekeerd. Of leucocytactica van nut zijn, als er geen sterke leucocytose is, weet ik niet: men heeft pilocarpin antipyrin; nuclein geprobeerd.

Er zijn echter verschillende afwijkingen, die ik anders vond dan Arneth.

Arneth beschrijft reeds bij middelzware gevallen myelocyten en Reizformen: ik kan die ondervinding niet staven. Het absolute getal lymphocyten, zegt Arneth, schommelt bij pneumonie zeer weinig: bij mij vond ik relatieve waarden van 2 % en blijf dat beschouwen als zeker teeken van lymphocytopenie. Arneth zag de meeste myelocyten bij het begin der pneumonie: eens zelfs 7 % myelocyten 24 uur na de koude rilling. Ik vond meest de verschuiving ernstiger worden in den loop der pneumonie. Arneth zag eens 6 uur na de crisis het bloedbeeld weer normaal: er was echter geen verschuiving geweest, nl. 9 % staafkernige (Arneth vindt dit immers nog binnen de grenzen van het normale). Arneth vond het bloedbeeld binnen een maand weer normaal vanaf het begin der infectie: ik kan ook hierin hem niet geheel bijvallen, maar vind gewoonlijk in 4—6 weken na de crisis de verschuiving geheel teruggegaan: de posttoxische lympocytose blijft veel langer bestaan: is door mij slechts een enkele keer gevolgd. Er is in het reconvalescentiestadium eene neiging tot eene verschuiving naar rechts. Ziehier een klassiek voorbeeld, waarin wij verschillende typische bloedbeeldreacties kunnen opmerken:

Patiënt Kl. 13 Juli '20, 's morgens ziek: om 10 uur v.m. ziek binnengebracht. Crepiteerende rhonchi in geheele rechteronderkwab. Patiënt krijgt een intramusculaire chininum injectie. 14 Juli 's morgens crisis: 's avonds loopt temp. nog op tot 38.5. De verschijnselen in long worden niet duidelijker: er blijven nog kleine rhonchi te hooren maar geen bronchiaal ademen. Op 16 Juli is de temp. nog 37.9. Op 17 Juli volkomen normaal. Op 21 Juli waren geen afwijkingen meer in longen te hooren. Op 24 Juli wordt patiënt als hersteld ontslagen. Bloedbeeld:

's morg.	M.	J.	St.	G.	L.	Mo.	E.	B.	T.
13 Juli	0	6½%	45½%	35 %	6 %	7 %	0	0	0
14 „	1%	10%	44 %	27½%	15%	2 %	0	0	0
15 „	0	3%	44½%	30 %	16%	5 %	1%	0	1
18 „	0	1%	15 %	41 %	30%	11%	2%	0	1
20 „	0	0	13 %	30 %	46%	10%	1%	0	0
22 „	0	1	9 %	56½%	26%	6½%	2%	0	2
24 „	0	0	3½ %	67½%	22½%	5 %	1½%	0	0
28 „	0	0	4 %	49 %	36%	9 %	2%	0	0
3 Aug.	0	0	7 %	45 %	39%	6 %	3%	0	0
9 „	0	0	7½%	51 %	31½%	7½%	1½%	1%	0
16 „	0	0	3½%	32 %	57 %	6½%	1%	1	1*)
24 „	0	0	4 %	48½%	36½%	7½%	2½%	1½%	0
3 Sept.	0	0	4 %	56 %	30½%	7½%	1%	1%	1

Vooreerst vinden wij in het bloedbeeld het bewijs, dat de patient inderdaad een zware infectie had, die waarschijnlijk bestreden werd door de chininuminjectie. De werking bleef nog eenige dagen doorbestaan. Echter waren al op den derden dag eosinophiele cellen aanwezig en zien wij tegelijkertijd de verschuiving teruggaan. Op 24 Juli, den dag, dat patient werd ontslagen, was er een verschuiving naar rechts n.l. 3½ staafkernige op 67½ segmentkernige neutrophiele cellen ofte wel 1 op 19. Wij zien duidelijk het schommelen om het gemiddelde heen, dat vrij lang duren kan. Toen de patient op 16 Augustus voor onderzoek kwam, had hij klachten over pijn in alle ledenmaten en hoofdpijn, had echter geen temp. verhooging. Er was ook *geen* verschuiving. Toen patient op 24 Augustus terugkwam vertelde hij, dat het loos alarm was geweest: den volgenden dag was hij weer volkomen normaal.

Soms kan een lichte verschuiving naar links blijven bestaan terwijl patient in het geheel geen klachten meer heeft en er klinisch geen afwijkingen meer zijn te vinden b.v. patient *M.* 30 jaar; werd 11 Mei '20 ziek. Maakte een croupeuse pneumonie door, die op den negenden dag de crisis had. Op 4 Juni was er nog verzwakt ademen boven den rechteronderkwab

*) Influenza?

te hooren, waar de pneumonie was gezeteld geweest en werd patient als hersteld ontslagen. Alles verliep normaal, maar de verschuiving bleef d. w. z. niet ernstig maar duidelijk aanwezig: dit duurde tot 19 Augustus, toen de patient gezond en wel naar Indië ging. Ik vond echter, dat patient er zeer slecht uitzag. Kreeg geen later bericht meer van hem. Men kan er anders gewoonlijk op rekenen, dat, wanneer de verschuiving blijft bestaan na de crisis, de patient zijn normale reactiekracht nog niet terug heeft, of dat het schadelijke agens nog doorwerkt en men moet dan ook dergelijke patienten in observatie houden.

Ik heb herhaaldelijk nagegaan of de inspuiting met chininum verandering te weeg bracht in het leucocytenbloedbeeld maar kwam daarbij tot geen zeker resultaat. De chininuminjecties werden gegeven op 21 Juni 11 u. 30 v.m., op 22 Juni 9 u. v.m. op 24 Juni 10 u. v.m., telkens 3/4 gram. Patient was 17 Juni ziek geworden, kwam 21 Juni in het ziekenhuis, des morgens; maakte een zieken indruk en had een croupeuze pneumonie van geheele linkerlong. 28 Juni was temp. remitteerend. Op 4 Juli temp. normaal. Op 26 Juli geen afwijkingen meer in longen. Op 29 Juli werd patient ontslagen.

21 Juni	M.	J.	St.	G.	L.	Mo.	E.	B.	T.
11 u. 30 v.m.	0	3½%	27%	45½%	15½%	8%	0	0	0
2 u. n.m.	0	2½%	28%	45%	15%	10%	0	0	0
4 u. 30 n.m.	0	2½%	24½%	41%	16½%	15½%	0	0	0
7 u. n.m.	1%	3%	28%	37½%	21½%	9%	0	0	0
12 u. n.m.	0	3%	35%	34½%	14½%	13%	1	0	1
22 Juni									
9 u. v.m.	1½%	5%	41%	34½%	10½%	7%	0	0	0
2 u. n.m.	1%	6½%	31%	41%	17½%	3%	0	0	0
6 u. n.m.	1%	14½%	42½%	22½%	14%	5½%	0	0	1
11 u. n.m.	0	6½%	36%	31%	20½%	6%	0	0	0
23 Juni									
9 u. v.m.	0	9½%	52½%	29%	6½%	2½%	1	0	0
24 Juni									
9 u. v.m.	0	9%	41½%	42½%	2½%	4½%	0	0	0

Patiënts bloedbeeld was eerst normaal op 3 September.

Bij resolutio ratardata vindt men soms blijvende verschuiving, soms gaat de verschuiving wat verlangzaamd terug.

Een enkel woord over het verschijnen van Türksche cellen in het bloedbeeld bij pneumonie: men vindt ze gewoonlijk in het reconvalescentiestadium of snel na de crisis, waarschijnlijk ten teeken van een scherpe prikkeling van het lymphatisch systeem of soms tegelijk met een zeer laag aantal lymphocyten, waarschijnlijk ten teeken van beschadiging van het lymphatisch systeem, want dan was er een zeer zware algemeene infectie. Een enkele maal heb ik ze in vrij groot aantal aangetroffen, nl. bij een submersie-pneumonie met colisepsis, waar de exitus in twee dagen tijd volgde.

Patiënte D. 24 jaar oud, 31 Mei '20 's morgens in het water gesprongen. Na 4 uur temp. 37.8; rhonchi in beide onderkwabben; 's middags zeer uitgebreide pneumonie met febriele temperatuur en sterke cyanose. Pols zeer frequent. Uit bloed zeer veel kolonien te kweeken: waarschijnlijk colibacillen. 1 Juni temperatuur 40.7: 's middags exitus letalis. Bloedbeeld:

	M.	J.	St.	G.	L.	Mo.	E.	B.	T.
31 Mei	1	15½%	24½%	2½%	43%	11%	0	0	3%
1 Juni	3%	11%	7%	0	71%	2%	0	0	6%

1 Juni 's morgens 1950 leucocyten per m.m³.

Zeer merkwaardig bloedbeeld met blijkbaar volkomen uitputting van het beendermerg. Daarbij als waarschijnlijk teeken van beschadiging van het lymphatisch systeem, want het aantal lymphocyten was niet verhoogd, 6% Türksche cellen. In het algemeen kan men echter zeggen, dat Türksche cellen bij laag aantal lymphocyten een ernstig symptoom, bij hoog aantal lymphocyten een gunstig symptoon is. De karakteriseering der Türksche cellen heb ik niet verder doorgevoerd: er zijn echter verschillen zoowel wat grootte betreft als vorm en structuur van de kern en eigenschappen van het protoplasma.

Het gedrag der lymphocyten is bij de beoordeeling van den ernst der pneumonie van belang en is een *weinig* gezonken zijn van het percentgetal over het algemeen een gunstig teeken, als er leucocytose is; relatieve lymphocytose komt niet voor bij pneumonie, zoolang er geen leucopenie is. Dat is dan ook een aanwijzing om van de diagnose, croupeuze pneumonie af te zien.

Patient M. 17 jaar. 1 November '20 vrij plotseling ziek geworden: had toch tevoren al wat geklaagd. 9 Nov. ziek binnen gebracht met diagnose croupeuze pneumonie van rechterbovenkwab. Temp. 38.6. Pols 92. In linkerlong geen afwijkingen.

	M.	J.	St.	G.	L.	Mo.	E.	B.	T.
9 Nov.	0	1%	12½%	32%	**45%**	8½0%	1%	1	2

Geen leucocytose. Wisselende korreling der neutrophiele leucocyten. Vrij veel donkere vlekken in de kernen der neutrophiele cellen. Veel groote donkergekleurde lympocyten zonder granula. In de urine waren de Diazo- en Weiss-reacties positief. Diagnose werd gesteld op pneumonia caseosa, waarvoor het bloedbeeld veel aanwijzingen gaf. Patiënt ging later aan t.b.c. pulmonum te gronde.

Van den anderen kant is bij twijfel ook de lymphopenie en sterkte der verschuiving te gebruiken, om diagnose van specifieke aandoening der longen te laten vallen, bv. patiënt v. D. die een enorme verschuiving vertoonde met lymphopenie en waar de diagnose pneumonia crouposa en bronchitis zeer moeilijk te stellen was, daar de aandoening ook weer in bovenkwabben was gezeteld. Bloedbeeld:

	M.	J.	St.	G.	L.	Mo.	E.	B.	T.
18 Juli	0	9 %	51%	32 %	2½ %	5½%	0	0	0
23 Juli	3%	5½%	37%	40½%	10½%	3 %	0	0	0

Matige leucocytose.

Ik moet hier echter bijvoegen,dat bij de acute tuberculeuze longprocessen de verschuiving naar links ook zeer sterk zijn kan bv. patiënt K., oud 19 jaar. Acute uitzaaiïng in beide longkwabben na profuse hemoptoe. Bloedbeeld:

	M.	J.	St.	G.	L.	Mo.	E.	B.	T.
14 Juli	0	3%	37 %	23 %	30 %	7%	0	0	0*)
30 Juli	0	5%	36 %	26½%	23 %	9%	1%	0	1*)
3 Aug.	0	1%	29½%	35 %	23 %	9%	2%	0	1*)
7 Aug.	1%	7%	46 %	26½%	14½%	5%	0	0	2**)

Van een duidelijke mononucleose in het reconvalescentiestadium heb ik zeer vaak den indruk gekregen, al zijn daaromtrent mijn gegevens zeer slechte aanwijzingen, daar hierbij het kennen van het aantal leucocyten noodzakelijk is. Daarvoor zal een bijzonder onderzoek noodzakelijk zijn. De schommelingen gaan vrijwel gelijk aan die der neutrophiele cellen, volgens de meeste schrijvers. Geheel uit het bloed verdwijnen zij nooit. De veranderingen aan kernen en protoplasma zijn door mij niet nauwkeurig genoeg nagegaan, om eenige gevolgtrekkingen te mogen maken.

Bij een pneumonia abortiva onderzocht ik tweemaal de verschuiving en vond die beide malen gering, in tegenstelling met temperatuur en klachten; later in een geval met twee dagen temperatuursverhooging en twijfelachtige aandoening van rechteronderkwab een vrij sterke verschuiving naar links. Deze patient echter was al eerder geweest, eveneens met een vreemd verloopende pneumonie van de middenkwab, nl. ook slechts enkele dagen temparatuursverhooging: de verschuiving was daarna niet geheel teruggegaan. Patient was weggebleven. Toch is het de moeite waard zijn bloedbeeld in zijn geheel te volgen. Patient G. man 45 jaar. 1 Aug. ziek geworden. 2 Aug. binnengebracht met pneumonie van middenkwab. 3 Aug. temp. normaal. 10 Aug. geen longafwijkingen meer 16 Aug. ontslagen. Daarna voelt patient zich nu en dan koort-

*) Leucopenie. **) Geen leucopenie.

sig. Op 10 Oct. voelt patient zich vrij ziek, heeft pijn in de keel; hoest en geeft op. 17 Oct. ziek met pijn in rechterzij en koude rilling. 18 Oct. niet zwaar ziek binnengebracht. Temp. 39,3. Twijfelachtige pneunomie van rechteronderkwab. 19 Oct. temp. normaal. 4 Nov· op verzoek ontslagen. 27 Nov. bloedbeeld normaal.

	M.	J.	St.	G.	L.	Mo.	E.	B.	T.
3 Aug.	0	4%	31½%	41%	20½%	3%	0	0	0
4 „	0	2%	15½%	46½%	33½%	2½%	0	0	0
6 „	0	0	19½%	40%	29%	9%	2½%	0	0
9 „	0	0	10½%	44%	32%	7½%	5%	1%	0
20 „	0	0	14½%	41½%	34½%	6%	2%	1½%	0
3 Sept.	0	0	8½%	40½%	36½%	7½%	5%	2%	0
1 Oct.	0	0	16½%	31½%	36½%	12½%	3%	1	0
18 Oct.	0	3%	33½%	32½%	22%	9%	0	0	0
4 Nov.	0	0	7½%	46½%	34½%	8½%	3%	1	0
11 Nov.	0	0	9½%	41%	36%	8½%	4%	1%	0
27 Nov.	0	0	3%	49%	39%	7%	2%	1	0

Bij oudere menschen duurt het in het algemeen wat langer voor de verschuiving weer geheel verdwenen is dan bij jongere. Er kan bij oudere menschen een zeer sterke posttoxische lymphocytose worden gevonden bv. patiënt G., 55 jaar, bij wien een relatieve lympocytose tot 61 % toe voorkwam. De ernst der infectie heeft echter weinig invloed op den duur der reconvalescentie: zoo was bij een patiënt, bij wien achter eenvolgens 4 longkwabben door de croupeuse pneumonie werden aangedaan, de verschuiving weer terug in 5 weken na de crisis (patiënt v. d. W.)

Onderzoek van typhus.

Het is noodzakelijk hierbij eens nauwkeurig na te gaan, wat Schilling bedoelt met zijn degeneratief staafkernige verschuiving, waarvan het prototype wordt gevonden bij typhus.

Wanneer men alles, wat Schilling heeft geschreven over zijn degeneratieve staafkernige neutrophiele cellen, heeft nagelezen, staat er eigenlijk geen duidelijk beeld voor oogen, hetgeen wel als een bewijs mag gelden, dat er geen nauwkeurig omschreven beeld is te geven van die degeneratie. Mijns inziens volkomen terecht.

Eerst noemt Schilling als degeneratievormen „zerfliesziiche (leucolytisch) Formen mit *blassen, ausgelaugten oder geblähten* Kernen und vacuolisiertem Protoplasma, meist im Ausstrich zerstört" In het protoplasma typisch gekleurde *of* „geblähte" korreling. Van meer gewicht, zegt hij dan, zijn de gedegenereerde staafkernige neutrophiele cellen; deze segmenteeren niet, zijn dus eigenlijk rijp geworden metamyelocyten maar daarvan onderscheiden door de *smalle, bandvormige*, vaak bizar „gewundene", en steeds hyperchomatische (structuur-loos-donkere) kervorm. De korreling is zeer sterk gekleurd *of* zeer spaarzaam en gedeeltelijk opgelost.

De teekeningen, die Schilling van de gedegenereerde staafkernige cellen geeft zijn bepaald slecht te noemen. In korreling ziet men n.l. geen verschil met normale cellen; zerfliesziich zijn zij in geene mate behoudens een cel, waarin een *S*-kern vorm zonder bepaalde structuur als gedegenereerd wordt voorgesteld, die een uitlooper aan het protoplasma heeft; de kern-

vorm is nergens smal en bizar gekromd, integendeel lijkt zij vaak op een zuivere jeugdvorm ; de kernstructuur is lang niet altijd verdwenen of alleen als het basichromatin in hoopjes verspreid ligt in de cel ; gebläht is de kern nergens. Eens is de kernstaaf met puntige uitloopers bezet, hetgeen eveneens een degeneratieteeken word genoemd, maar kernstructuur is duidelijk aanwezig. Nergens blijkt dat de kern vochtarm is, „durreckig", of „zerflieslich-flach".

De ouderdom is sterk naar rechts, zegt Schilling, wat protoplasma en andere criteria betreft. Hoe het protoplasma dan wel is zegt hij nergens: het lijkt oxyphiel, soms met vacuolen. De andere critiria worden niet besproken : ik zou ook niet weten welke hij bedoelt, daar hij bij zijn beschrijving der korreling ongeveer alles beschrijft, wat mogelijk is, n.l. de korreling is typisch gekleurd of „gebläht", is soms overvol en sterk gekleurd of spaarzaam en gedeeltelijk opgelost (alle teekenen van degeneratie maar niet van ouderdom). Hierin is dus al evenmin een weg te vinden. Het meest echter vallen die beschrijvingen op, omdat Schilling weer elders zegt, dat hij niets hecht aan protoplasma en korrelings-eigenschappen. Even onduidelijk blijft Schilling, als men wil nagaan, of die gedegenereerde staafkernige cellen alleen voorkomen bij leucopenie en of zij een heel afzonderlijk systeem vormen. Wel staat Schilling vast in zijn overtuiging, dat er bij zijn degeneratief staafkernig bloedbeeld geen myelocyten en jeugdvormen voorkomen. Wat het aantal betreft zegt hij : „de degeneratieve verschuiving met in principe lage getallen. De indirecte degeneratie leidt tot remming der regeneratie. Drie bladzijden verder echter schrijft hij, dat er wel een hyper- en normocytose bestaan met degeneratieve verschuiving. Later weer: zij (de staafkernig gedegenereerde) komen in het bloed bij primaire toxisch-degeneratieve beinvloeding van het beenmerg b. v. bij typhus en bij andere ziekten, die met vermindering van het aantal leucocyten gepaard gaan. Welke die ziekten zijn blijkt niet duidelijk : ik vond vermeld tuberculose en kala-azar. Maar weer verder : zij (zie boven) komen voor bij

speciaal hyperleucocytotische of neutropenische verschuiving zonder meta- en myelocyten.

In zijn artikel in 1919 in Zeitschr. für klin. Medizin schrijft SCHILLING in een noot onderaan de bladzijde: „die degenerativen Stabkernige haben übrigens keine absolute Sonderstelling erhalten, wie die von mir gegebenen Abbildungen auch segmentierter degeneratiever beweisen, doch ist deren Registrierung praktisch zu schwierig." (N. B.) Ik voor mij ben tot de volgende overtuiging gekomen: er zijn zekere degeneratieve kenmerken aan de enkele cel te vinden en deze kunnen in het eene bloedbeeld sterker op den voorgrond komen dan in het andere. Men moet dus steeds daarop letten. Als degeneratieteekenen zijn aan te nemen *wat de kern betreft* een structuurlooze kern met ophoopingen van het basichromatin wild verspreid in de kern; veel puntige uitloopers aan den kern; kleinheid van kern in verhouding van protoplasma, enz. Door voortgezet onderzoek zal men evenzoo met zekerheid degeneratieteekenen in het *protoptasma* kunnen vinden als daar zijn vacuoliseering, duidelijk oxyphiel worden, sterke kwetsbaarheid (alhoewel dit ook een zeker jeugdsymptoon is). Evenzoo aan de *korreling:* zeer sterk gezwollen zijn, zeer verschillend zijn in de verschillende cellen, sterke roodheid (teeken van onrijpheid).

Men behoeft in eene cel niet alle teekenen bij elkaar te vinden, om te besluiten, dat de cel gedegenereerd is. Wat het aantal betreft geloof ik niet, dat dit van veel belang is bij de beoordeeling, of een bloedbeeld degeneratief is: waarom zouden trouwens bij een hypercytose geen gedegenereerde cellen kunnen gevormd worden, nog afgezien van het feit, dat die degeneratieteekenen in het bloed zelf kunnen ontstaan. Men kan met SCHILLING onderscheiden in jonge, normale en gedegenereerde staafkernige neutrophiele leucocyten.

Wanneer ik na het boven besprokene mijn bloedbeelden overzie, die gemaakt zijn in alle stadia der typhusinfectie, dan wordt wel overal een sterke verschuiving gevonden, maar ook in elk bloedbeeld op het hoogtepunt der infectie zijn de jeugdvormen, zij het dan ook niet in zoo hoog aantal, aan-

wezig en hierbij is zeer streng gelet op de eigenschappen juist met het oog op de SCHILLING's ervaring. Van een degeneratief bloedbeeld althans in alle of vele gevallen is geen sprake. Meest vind ik vermeld: jonge „gefolderte" structuur en slechts enkele malen, dat er zwarte vlekken in de kernen werden gevonden. Omtrent de korreling vind ik vaak genoteerd: wisselend of slecht, enkele malen slechts overvuld en zeer sterk gekleurd. Het protoplasma bevatte een enkele maal enkele vacuolen; was een enkele maal zeer licht kwetsbaar. Typisch voor typhus is dus leucopenie met zeer sterke verschuiving; zwaar toxisch bloedbeeld, aneosinophilie en lymphocytose. Meerdere malen vind ik een duidelijk, jong bloedbeeld.

Patiënt R., 12 jaar, Recidief typhoid op 7 Dec. met typhusbacillen in het bloed. 31 Dec. exitus letalis.

	M.	J.	St.	G.	L.	Mo.	E.	B.	T.
7 Dec.	0	0	16%	49%	28½%	6½%	0	1	0
9 „	0	1.75%	33.25%	33%	24 %	8 %	0	0	0
11 „	0	4½%	36%	21½%	34½%	3½%	0	0	0
21 „	0	1 %	29½%	39 %	21½%	9 %	0	0	1

Leucopenie (4600) Basophiel protoplasma en kleine ook slechte korreling in de neutrophiele cellen. Geen zwarte vlekken in de kernen. Kernstructuur te zien. Vrij veel donkere en middelgroote lymphocyten, geen granula.

De verschuiving naar links kan enorm ver gaan.

Patiënt L. v. H., oud 32 jaar. Sinds 16 Mei 1920 ziek. 4 Juni binnengebracht met zeer opgezetten buik, hooge temp., vrij frequenten weeken pols. Patiënt delireerde sterk. Geen roseolae. Het bloedbeeld wees terstond in de richting, terwijl klinische diagnose zeer moeilijk was. Temp. schommelend vanaf 22 Juni. Bloeddiarrhoea op 12 Juni. Sterke cystitis. Temp. lager vanaf 1 Juli tot 's avonds 38 en normaal op 22 Juli. 9 Aug. voor het eerst op. 28 Aug. zonder klachten ontslagen.

	M.	J.	St.	G.	L.	Mo.	E.	B.	T.
4 Juni	0	16%	29 %	25 %	25 %	5 %	0	0	0*)
7 „	0	6½%	27½%	30 %	28 %	8 %	0	0	0
14 „	0	1 %	28 %	39 %	21 %	11 %	0	0	0
19 „	0	3 %	18½%	35½%	34½%	5½%	3%	0	1
22 „	0	1 %	20 %	23½%	49 %	5 %	1%	0	0
12 Juli	0	1½%	9½%	46 %	33½%	7 %	2%	0	0**)
19 Juli	0	0	10 %	41½%	35 %	7½%	6%	0	2
26 Juli	0	0	3½%	48 %	37 %	5½%	6%	0	0
5 Aug.	0	0	3 %	35 %	38½%	10 %	13½%	0	0
16 Aug.	0	0	2½%	37 %	38½%	11½%	7½%	3%	0
28 Aug.	0	0	1½%	56½%	30 %	8 %	2½%	1½%	0

Men ziet hier ook weer de verschuiving naar rechts in het reconvalescentenstadium.

Van de 11 gevallen van typhus waren er 9 waarbij de verschuiving naar links minstens 2 % jeugdvormen aanwees. Myelocyten vond ik nooit.

Verschuiving kan in reconvalescentietijd zeer lang blijven bestaan, meest bij jongens, waarbij men den versnelden pols en vergrooting van het hart in het reconvalescentiestadium vindt b.v.

Patiënt P. B., oud 11 jaar. Temperatuur normaal sinds 6 April. Patiënt heeft te frequente pols. Hart is iets uitgezet naar rechts.

	M.	J.	St.	G.	L.	M.	E.	B.	T.
14 Mei	0	0	16%	37%	36½%	7½%	1½%	1½%	1

Geen leucocytose. Flinke korreling. Geen zwarte vlekken in kernen der neutrophiele cellen. Vrij veel groote bleeke lymphocyten en hierin alleen azurophiele fijne granula.

De eosinophiele cellen keeren gewoonlijk terug in het amphibole stadium der koorts. Türksche cellen vindt men vrij geregeld in enkele exemplaren, vooral als de lymphocytose duidelijk wordt.

*) Leucopenie? 5600. **) Leucocytose.

De leucopenie bij typhus wordt verklaard (NAEGELI) door een bijzondere remmende werking van het typhustoxine (de typhusbacillen) op het beenmerg wat betreft de vorming van nieuwe polynucleaire en eosinophiele leucocyten. Bij microscopisch onderzoek van het beenmerg worden veel myeloblasten gevonden tegenover weinig myelocyten. Van een eigenlijke verlamming van het beenmerg zou geen sprake zijn, want bij verschillende complicaties bij typhus kan men een leucocytose zien ontstaan met overwegen der neutrophiele leucocyten. Misschien is er wel een bepaald stadium in het verloop der typhus, waarop die reactie niet meer volgt, maar anders een of andere geweldige prikkeling groot genoeg, om een sterke regeneratie te doen ontstaan. Dit zal van het allergrootste belang zijn voor de prognose bij zulk een complicatie. Het ontbreken van leucocytose bij complicaties, wijst direct op een insufficientie van het merg. De kunstmatige verwekking van leucocytose (hetol, terpentijn) gelukt dan ook vaak niet. Zoo zou de verschuiving al zoo goed als verdwenen kunnen zijn, terwijl het aantal leucocyten nog zeer gering is: dit laatste is mij echter nooit opgevallen; wel dat bij ARNETH het herstel altijd zoo bijster vlug geschiedt, bv. bij een geval van typhus, waar 24 Jan. de temp. remitteerend werd. vond hij 27 Jan. al 6 % T-cellen d. i. normaal. Ik kan ook hier weer nergens eenig voordeel zien in het ARNETH'sche schema tegenover dat van SCHILLING en bemerk nooit, dat ARNETH daaruit gewichtige besluiten trekt: hij spreekt zelf bijna nooit over die verschuiving van kl. IV en kl. III naar kl. II, laat staan over zijn indeeling in K en S vormen. ARNETH vond soms W-cellen, nooit myelocyten.

Meningitis specifica et suppurativa; angina.

Alhoewel ARNETH slechts 3 voorbeelden geeft van meningitis n.l. 2 van etterigen, één van tuberculeuzen aard, lijkt het mij toch belangwekkend langer stil te staan bij deze ziekelijke afwijkingen vanwege de veranderingen hierbij in het bloedbeeld. ARNETH vond bij de gevallen van etterige meningitis vrij sterke verschuiving echter geen *W* of *M* cellen. De verschuiving ging tot 1 staafkern. op 2 gesegmenteerde. ARNETH vindt het een zwaar beschadigd bloedbeeld. Bij de tuberculeuze meningitis was slechts een betrekkelijk geringe verschuiving. Wanneer ik mijn gevallen overzie, dan valt bij allen op de betrekkelijk lichte verschuiving naar links, niet alleen bij de tuberculeuze maar ook bij de etterige vormen b.v.

Patient *C. D.* Pneumococcenmeningitis. Exitus letalis 13 Oct.

	M.	J.	St.	G.	L.	Mo.	E.	B.	T.
30 Sept.	0	0	11.25%	64 %	21.75%	3 %	1	1	1
10 Oct.	0	0	9½%	69½%	14½%	6½%	0	1	0
11 Oct.	0	0	15½%	76½%	5 %	3 %	0	0	1

Geringe leucocytose. Slechte korreling, geen zwarte vlekken in kernen der neutrophiele cellen.

Patientje *H.* 14 jaar en patientje *K.* (9 mnd.) Meningitis epidemica.

	M.	J.	St.	G.	L.	Mo.	E.	B.	T.
10 Juni	0	0	13.75%	57.75%	14.25%	14.25%	0	0	1*)
1 Aug.	0	0	17%	30%	45%	8½%	1	0	1**)

*) Patientje *H.* **) Patientje *K.*

In beide gevallen vrij sterke leucocytose. Nogal verschijnselen van degeneratie bij patientje *H.* Kinderen reageeren anders en wel gewoonlijk sterker dan volwassenen.

Patient *V.* oud 16 jaar. 6 Juli 1920 gaan liggen. 22 Juli binnengebracht: meningitis tuberculosa. Exitis letalis 30 Juli. Pathologisch-anatomisch meningitis en miliair tuberculose.

	M.	J.	St.	G.	L.	Mo.	E.	B.	T.
22 Juli	0	1	15 %	72½%	8½%	4 %	0	0	0
23 „	0	0	16 %	55 %	17%	12%	0	0	0
24 „	0	0	15½%	69 %	5½%	9½%	1	0	0
26 „	0	1½%	28%	62½%	2½%	5½%	0	0	0
28 „	0	0	24 %	67 %	4½%	4½%	0	0	0
30 „	0	1%	19 %	76½%	3½%	½%	0	0	0

Geen leucocytose: leucopenie? *Geen* degeneratieteekenen aan de neutrophiele cellen.

In aansluiting hieraan een geval van acute meningitis luetica en een geval van lues cerebri: beide malen zeer hooge lumbaaldruk, lichte vermeerdering van cellen, Nonne en Pandy beiden positief. In beide gevallen geen verschuiving.

Daarnaast een geval van Tetanus, alwaar ook tijdens de heftigste krampen met zeer sterke temperatuur-verhooging geen verschuiving naar links, wel leucocytose werd gevonden.

Patient *T.* oud 14 jaar. Binnengebracht met trismus. In het ziekenhuis inspuiting van antitetanus-serum. Toch enkele dagen zeer hooge temp. met zeer heftige krampaanvallen. Hersteld ontslagen.

	M.	J.	St.	G.	L.	Mo.	E.	B.	T.
6 Sept.	0	0	6½%	63½%	17½%	7½%	5 %	1	0
10 Sept.	0	0	6 %	57 %	22½%	7 %	6½%	1%	0
28 Sept.	0	0	5½%	56 %	31 %	4½%	2½%	0	2
7 Oct.	0	0	4 %	43 %	39 %	9½%	4½%	1	2
15 Oct.	0	0	4 %	44 %	41½%	7 %	3½%	1	2

Is een septichaemie de oorzaak der meningitis, dan vindt men een zeer sterke verschuiving tot eenige procenten jeugdvormen toe en index van 1 staafkernige op 1 gesegmenteerde neutrophiele cel of sterker.

Pat. *v. S.* 47 jaar. Van anamnese niets bekend. Comateus: etterige meningitis. Zeer veel albumen in urine: erythrocyten en cylinders in sediment. Uraemia. 10 Maart exitus letalis.

	M.	J.	St.	G.	L.	Mo.	E.	B.	T.
9 Maart	0	3%	44½%	47%	3%	2½%	0	0	0

Flinke leucocytose. Vrij veel donkere zwarte vlekken in structuurlooze kernen, niet in jeugdvormen. Grove bruinroode onoverzichtelijke korreling. Vrij veel vacuolen in rijpe polynucleaire cellen. Geen metamyelocyten. Lymphocyten donker protoplasma, klein, geen granula. Gedegenereerd bloedbeeld.

Het zijn te weinig gevallen om te mogen besluiten: zóó zijn de afwijkingen in het bloedbeeld bij meningitis vooral daar door Schilling bij de epidemische vorm een zwaar verschoven bloedbeeld wordt gevonden. Mijn bevindingen zouden er echter voor pleiten, dat zóó weinig toxinen in het bloed overgaan, dat het beenmerg er geringe schade van ondervindt of dat het verweer van het lichaam niet wordt gevoerd door de neutrophiele cellen maar door andere (welke?).

Bij *anginae* heb ik weinige malen het bloedbeeld gevolgd echter genoeg, om eruit te zien, dat het werkelijk een zware algemeene infectie kan zijn en dat de reconvalescentietijd vrij lang kan duren. In een geval is het zeer opmerkelijk te zien, dat de verschuiving volkomen in den kortst mogelijken tijd teruggaat, terwijl patient na eene anginafollicularis van twee dagen, lichte temp.-verhooging bleef vertoonen en bleek te lijden aan een beginnende longtuberculose, waarvoor hij naar een sanatorium werd gezonden en aldaar hersteld na eenige maanden ontslagen. Voorbeelden:

Pat. *R* 30—31 Sept. temp. verhooging tot 38.9. Angina follicularis. 2 October temp. normaal; geen klachten meer. 5 Oct. ontslagen.

	M.	J.	St.	G.	L.	Mo.	E.	B.	T.
30 Sept.	0	1%	28½%	51½%	6 %	12 %	0	1%	0*)
2 Oct.	0	0	17½%	22 %	39½%	17½%	2%	1½%	2**)
5 Oct.	0	0	4 %	40½%	42.25%	9.25%	3%	1	0**)

Patient *L.* 27 Sept. ziek gevoel. 30 Sept. pijn in alle ledematen. Roode keel. Temp. 39.8. 2 Oct. bijna normale temp., die niet geheel normaal werd. Beginnende rechterlong afwijking.

	M.	J.	St.	G.	L.	Mo.	E.	B.	T.
30 Sept.	0	0	14%	71 %	7 %	8½%	0	0	0**)
5 Oct.	0	0	5½%	49 %	36 %	7½%	2%	0	0**)
8 Oct.	0	0	4½%	69 %	20½%	5½%	1	0	0**)
15 Oct.	0	0	5 %	67½%	19½%	7 %	1%	0	0**)

Geen afwijkingen in neutrophiele cellen. Vrij veel donkere middelgroote lymphocyten. Het eenig afwijkende is de ontbrekende posttoxische lymphocytose.

Patient *v. A.* 24 jaar. Angina follicularis: geen abcesvorming. Gedurende 5 dagen temp.verhooging. Langdurig slap gevoel na herstel.

	M.	J.	St.	G.	L.	Mo.	E.	B.	T.
14 Febr.	0	0	26%	49 %	16%	9%	0	0	2*)
18 Febr.	0	0	21.75%	60½%	11%	5.75%	1%	0	1
22 Febr.	0	0	19%	55½%	20%	3%	2½%	1	2
21 Maart	0	0	6%	56 %	29%	7%	2%	1	0

Bij eerste onderzoek werden vrij veel zwarte vlekken in de kernen en matige over het algemeen slechte korreling in de neutrophiele cellen gevonden.

Ik zou de afwijkingen bij vele andere ziekten kunnen bespreken, maar dit zijn voorbeelden genoeg, om aan te toonen, van welk een belang het in het bloedbeeld opnemen der verschuiving volgens ARNETH is.

*) Leucocytose. **) Normaal aantal.

Uitputting van het beenmerg.

Het mag niet zonder belang zijn eens na te gaan, hoe het bloedbeeld is geweest bij verschillende patiënten, die gestorven zijn, lijdende aan de meest uiteenloopende ziekten en bij wie het bloedbeeld is gevolgd tot kort voor den dood. Complicaties, als emboli, plotselinge hartzwakte, kunnen van zelfsprekend niet een uiting vinden in het bloedbeeld.

Somtijds wordt kort ante exitum bij verschillende infecties een leukaemoid bloedbeeld gevonden, dat dus direct den ernst van den toestand aanwijst; soms is er geen bijzondere afwijking, behoudens de bestaande te vinden; somtijds vinden wij een lymphocytensturz, die ongelooflijk sterk zijn kan; soms een uitputting van het beendermerg met overheerschen der lymphocyten. Soms wordt een leucocytose gevonden, soms een leucopenie afhankelijk van den aard van het ziekteproces: van een agonale leucocytose te spreken heeft geen zin.

Pat. v. *M.* 6 jaar. Appendicitis-peritonitis. 7 Aug. 's morgens exitus letalis.

	M.	J.	St.	G.	L.	Mo.	E.	B.	T.
6 Aug.	3½%	56%	25%	2%	8%	5½%	0	0	0

Geen degeneratieverschijnselen. Sterke leucocytose. Vrij sterke kwetsing der jonge vormen.

Patiënt G. van 't G., oud 48 jaar. Op 17 Augustus perforatie-peritonitis van abces om rectum heen van tuberculeuzen aard. 18 Augustus 's avonds exitus.

	M.	J.	St.	G.	L.	Mo.	E.	B.	T.
12 Aug.	0	1	35 %	40 %	16 %	8½%	0.5%	0	0*)
18 Aug.	0	17%	57½%	12½%	10½%	2½%	0	0	0

Geen sterke leucocytose. Geen duidelijke degeneratieteekenen. Ook bij langer bestaande etterige afwijkingen behoeft men lang niet altijd degeneratieve processen te vinden aan de cellen.

Patiënt S. tbc. urogenitalis; miliair-tuberculose; 26 Oct. '20 exitus letalis. Pathalogisch anatomisch: geheele nieren zoo goed als veretterd.

	M.	J.	St.	G.	L.	Mo.	E.	B.	T.
26 Oct.	0	16½%	59%	17½%	3½%	3½%	0	0	0

Sterke leucytose. Over het algemeen flinke korreling. Enkele donkere vlekken in enkele structuurlooze kernen. Basophiel protoplasma. Vlak voor exitus letalis werd bloed afgenomen. Het schijnt in 't algemeen, dat, ook al zijn er groote abcessen, hiervan weinig toxische invloed wordt ondervonden op het beenmerg.

Patiënte B. H. Uitgebreide tbc. pulmonum. Enorm veel huiden verzakkingsabcessen van tuberculeuzen aard.

	M.	J.	St.	G.	L.	Mo.	E.	B.	T.
9 Aug.	0	9%	48 %	32 %	7%	4%	0	0	0
17 Aug.	0	1%	52½%	31 %	14%	1%	1	0	0
31 Aug.	0	2%	42½%	46½%	7%	2%	0	0	0
11 Sept.	0	1%	35½%	54½%	7%	2%	0	0	0

Matige leucocytose. Vrij flinke granula. Witte „felderung" der kernen. *Geen* degeneratie.

---

*) normaal aantal (lichte degeneratie.)

Patiënt S. Groot nierabces na kolieken (steen)

M.	J.	St.	G.	L.	Mo.	E.	B.	T.
0	0	2%	39%	48½%	9%	1½%	0	4

Bloed vlak voor de operatie genomen. Geringe leucocytose. Flinke korreling. Een enkel zwart vlekje in neutrophiele cellen. Men zou hier van hypertrophie van het beenmerg kunnen spreken, gezien de verschuiving naar rechts.

Bij acuut ontstaande abcessen is het natuurlijk heel wat anders, omdat er dan zeker veel toxinen van het het abces veroorzakende agens in het bloed komen, en omdat dan het beenmerg nog niet is ingesteld op het uitzenden van zooveel neutrophiele cellen. Ik vermeld dit te uitgebreider, om te doen uitkomen, dat met de verbruikstheorie alleen, men in vele gevallen niet slaagt het verschuivingsproces te verklaren.

Volledige uitputting van het beenderenmerg vindt men slechts zelden. Een geval vermelde ik reeds bij de bespreking der verschuiving bij pneumonie. (Pat. D.)

Pat. V. (No. 25) Pneumoniae et septichaemia post submersionem. In 't water gevallen 28 Mei: Exitis letalis 1 Juni:

	M.	J.	St.	G.	L.	Mo.	E.	B.	T.
29 Mei	6½%	24 %	31 %	15%	18 %	5½%	0	0	1
30 Mei	4 %	17½%	42 %	11%	22 %	3½%	0	0	0
31 Mei	8 %	21 %	36½%	11%	19 %	4½%	0	0	2*)
1 Juni	10 %	26½%	35 %	6%	19½%	2 %	0	0	3

Steeds staat vermeld: leucopenie. Op 31 Mei 's morgens werden 2350 leucocyten per c.m.m.^{3} gevonden.

Pat. V. Septichaemia post submersionem. 29 Mei 's morgens

---

*) 2 normolasten.

in het water gevallen. (om 6 uur). Exitus letalis op 30 Mei 11.30 v.m.

	M.	Me.	J.	St.	G.	L.	Mo.	E.	B.	T.
29 Mei 's morg.	0	0	16 %	52%	15%	2½%	14½%	0	0	0
29 Mei 's av.	1%	3%	12½%	30½%	2½%	45%	5½%	1?	0	2

Leucopenie 4160. Vrij veel zwarte vlekken in kernen der staafkernigen en der jeugdvormen. Basophiel protoplasma. Korreling grof gezwollen, niet egaal basophiel: grauw. Veel groote bleeke lymphocyten met veel, soms zeer grove azurophiele granula.

Lymphocytensturz:

Pat. Sl., oud 43 jaar. Griep met longontsteking. Vlak voor exitus bloed genomen.

M.	J.	St.	G.	L.	Mo.	E.	B.	T.
3½%	16%	49%	26%	½%	5½%	0	0	0

4200 Leucocyten. 1 Myeloblast. De verdere nauwkeurige beschrijving ontbreekt.

De volgende ziektegeschiedenis met de verschuiving is zeer leerzaam, omdat wij de degeneratie kunnen volgen, die meer en meer duidelijk was te zien aan de cellen; tevens het bewijs, dat niet elke patiënt, ook al heeft hij een zeer ernstige infectie, behoeft te bezwijken door vernietiging der weerkracht, in zooverre die zich uit in het gedrag der leucocyten.

Pat. Pl., oud 65 jaar. Haematemesis. 6 Dec. binnengebracht. Bloedtransfusie. 13 Dec. '20 temp. normaal. Algemeen gunstige toestand. Pijn aan rechterbeen waar calzine was ingespoten. 14 Dec. 's morgens koude rilling; temp. 40,3. 17 Dec. incisie van groot gashoudend abces aan rechterbovenbeen. Temp. ongeveer normaal. Eind Dec. nieuwe temp. verhooging. 1 Jan.

21 groote decubitusplek aan sacrum: incisie, spoelen met Dakinvloeistof. Temp. na 1 Jan. licht verhoogd. Beenabces ongeveer schoon. 9 Jan. temp. tot 40°. Indruk van sepsis. Pols frequent en irregulair. 10 Jan. temp. 40.8. 11 Jan. exitus letalis. Patholog. anat. genezen ulcus ventriculi. Geen septische milt; beenmerg niet nagezien.

	M.	J.	St.	G.	L.	Mo.	E.	B.	T.
13 Dec.	0	1½%	30%	57½%	7½%	3½%	1	0	1

Geringe leucocytose. Groote basophiele korrels. Enkele donkere vlekken in de kernen der neutrophiele cellen. Vrij veel groote donkere lymphocyten.

	M.	J.	St.	G.	L.	Mo.	E.	B.	T.
14 Dec.	0	8.25%	51%	33.75%	2½%	4%	0	0	0

Sterke leucocytose. Basophiele protoplasma. Grove neutrophiele korreling. Enkele zwarte vlekken. Geen kwetsing. Donkere groote lymphocyten.

	M.	J.	St.	G.	L.	Mo.	E.	B.	T.
16 Dec.	0	4%	37%	51%	5½%	2½%	0.	0	1

Sterke leucocytose. Veel donkere vlekken in kernen, die slechte structuur hebben. Wisselende korreling tot grof basophiel toe. Donkere groote lymphocyten.

	M.	J.	St.	G.	L.	Mo.	E.	B.	T.
18 Dec.	0	0	19%	69½	5½%	5%	1%	0	0

Sterke leucocytose. Basophiel protoplasma met grove onoverzichtelijke gezwollen korreling; soms rood en klein. Enkele vacuolen in het protoplasma. Enkele donkere vlekken in kernen. Veel *T*-vormen.

	M.	J.	St.	G.	L.	Mo.	E.	B.	T.
20 Dec.	0	0	13½%	71%	8%	7½%	1	0	2

Lichte leucocytose. Matige korreling. Geen zwarte vlekken, veel groote donkere lymphocyten.

	M.	J.	St.	G.	L.	Mo.	E.	B.	T.
2 Jan.	0	0	20½%	58%	14½%	6%	1%	0	1

Leucocytose twijfelachtig. Matige wat wisselende korreling. Veel donkere lymphocyten. Geen zwarte vlekken in goed gestructureerde kernen. Geen vacuolen.

	M.	J.	St.	G.	L.	Mo.	E.	B.	T.
10 Jan.	0	0	34.25%	62.25%	2%	1½	0	0	0

Matige leucocytose. Kleine roode korreling. Veel donkere vlekken in kernen en verschillende vacuolen in neutrophiele cellen. Protopl. basophiel. 3 normoblasten.

Een zeer zeldzaam bloedbeeld had de volgende patiente.

Pat. *K. K.* oud 3 jaar. Diagnose: septichaemia: icterus: groote lever en milt. Bloedculturen steriel. Exitus letalis op 8 Nov. Pathol. anat. waarschijnlijk eerste stadium van acute gele leveratrophie.

	M.	J.	St.	G.	L.	Mo.	E.	B.	T.
4 Nov.	0	1%	27½%	46%	19½%	6%	1	0	0

Geen leucocytose. Zeer slechte korreling. Geen donkere vlekken in de kernen. Lichte kwetsing. Veel polynucleaire cellen met vacuolen. Lymphocyten: enkele groot en donker: één met vacuolen.

	M.	J.	St.	G.	L.	Mo.	E.	B.	T.
7 Nov.	1	10½%	39%	41½%	7½%	1½%	0	0	0

Geen leucocytose. Korreling soms flink maar dan rood. Ontzaglijk veel vacuolen in bijna alle rijpe neutrophiele cellen; ook in staafkernige niet in jeugdvormen. In jeugdvormen basophiel protoplasma en grove gezwollen korreling en sterk gekwetst. Vrij veel donkere vlekken in de kernen.

Volgens de laatste onderzoekingen van Weigeldt ziet men zeer veel vacuolen slechts bij zeer enkele ziekten: hij beschreef ze bij de acute gele leveratrophie. Vandaar dat door mij tijdens het leven de waarschijnlijkheidsdiagnose werd gemaakt.

Wel zien wij hier sterke degeneratie op den voorgrond treden aan alle neutrophiele cellen. Een lymphocytensturz van kind-bloedbeeld.

Dat men verplicht is nauwkeurige aandacht te besteden aan het bloedbeeld, dat ook in zijn lichte veranderingen ons een weg kan wijzen, blijkt uit de volgende geschiedenis.

Pat. *S.* Amerikaan. Schotwond door buik heen op 18 Oct. '20. Kogel aan voorkant uitgegaan. Peritonitisverschijnselen ? Latere diagnose: Septico pyaemie met septische bloedingen uit darm en maag . Exitus letalis op 6 Nov.

Patholog. anat.: 2 afgekapselde buikabcessen. Groot ulcus duodeni, waarin openstaand bloedvat. Sterke anaemie.

	M.	J.	St.	G.	L.	Mo.	E.	B.	T.
21 Oct.	1	3½%	52½%	23 %	8½%	12½%	0	0	0
25 Oct.	0	2%	38%	48½%	7%	4½%	0	0	2
27 Oct.	0.75%	2%	23½%	61½%	7½%	5.25%	1	0	1
29 Oct.	1	1%	26 %	62%	6½%	3%	1½%	0	2
1 Nov.	0	1%	28½%	58%	6½%	5%	1%	1	1
3 Nov.	0	1.25%	33%	52%	3.75%	7½%	2½%	1	3
4 Nov.	1	1.75%	36%	49%	5½%	6%	1.75%	0	3
6 Nov.	0	1%	30½%	48½%	16%	3%	1%	0	1

Steeds staat vermeld: sterke of flinke leucocytose. Flinke korreling. Zeer weinig zwarte vlekken. Een enkele vacuole in polynucleaire cellen. Geen kwetsing. Kleine donkere lymphocyten. Verschillende normoblasten.

Patient is hier niet te gronde gegaan aan eene sepsis of verergering van het buikproces. Het bloedbeeld toonde aan: geen voortschrijdende verschuiving, geen degeneratie, geen lymphocytensturz, terugkeer der eosinophiele cellen. Flinke blijvende leucocytose.

Ik wil dit hoofdstuk niet afsluiten zonder te bemerken, dat het stellen van de prognose uit het bloedbeeld zeer moeilijk is, daar

zelfs bij de meest zware verschuivingen naar links nog verbetering mogelijk gebleken is. Echter zal het gemakkelijker worden, wanneer men daarbij ook in aanmerking neemt of er veel degeneratieve kenmerken in de neutrophiele cellen opvallen. Uitmaken of de prognose gunstig is, bij klinisch ernstige ziekten, heeft in het algemeen meer kans. Maar het bloedbeeld is en blijft een symptoom.

Duur der reconvalescentie.

Wij hebben zeer weinig middelen om te beoordeelen, of de patient volkomen is hersteld dan wel of zijn vroeger reactievermogen nog niet geheel is teruggekeerd. De algemeene toestand van den patient zal ons vaak hierbij leiding geven of de blijvende klachten van de patient, zooals snelle vermoeidheid, weinig eetlust, slechte nachtrust enz. Waar deze klachten hetzij wetens, hetzij onbewust, kunnen worden overdreven; waar de algemeene toestand gunstig kan worden genoemd, daar zal het een zeer welkom hulpmiddel zijn, zoo wij objectief eene verandering kunnen vaststellen. Want dit is wel vaststaande: waar verschuiving naar links duidelijk wordt gevonden, is dit zeker pathologisch, ook al worden geen klinische ziekteverschijnselen waargenomen. Het heeft volle bestaansreden bij een blijvende verschuiving naar links in het reconvalescentietijdperk den patient te blijven observeeren en zoo hij klachten heeft daaraan zijne opmerkzaamheid te geven. Is de verschuiving wat sterker, dan moet men den patient nog sparen. Van den anderen kant is een teruggekeerde verschuiving geen *zeker* bewijs, dat de patient volkomen hersteld is en kan eene ziekte, die geen of weinig verschuiving geeft, in ontwikkeling zijn getuige pat. *L.*, bij wien een duidelijke longaandoening ontstond in aansluiting aan eene influenza, terwijl de verschuiving tot de norm was teruggekeerd. Daar was de uitblijvende posttoxische lymphocytose het eenige abnormale.

Het zal ook in gevallen waar verdacht op simulatie bestaat, zijn nut hebben het bloedbeeld even in te zien. De duur der reconvalescentie hangt niet af van den ernst of van den aard

der infectie. Wij zagen dat, na zoo ernstige infectie als de pneumonie en typhus, de reconvalescentietijd, gerekend naar den duur der verschuiving naar links, betrekkelijk kort is. Het hangt van zeer vele en onbekende factoren af, hoe de reconvalescentie verloopt en men moet daarbij op alle verrassingen zijn voorbereid. Zoo werd eens de verschuiving in de reconvalescentie plotseling veel sterker door een uitgebreide scabies met veel krabinfecties en eens door een pustuleuze huidonsteking. Somtijds bemerkt men, dat de verschuiving het uitbreken der infectie vooruitloopt b.v. een patient in reconvalescentietijd na pneumonie kwam voor bloedonderzoek terug: ik vond een veel sterkere verschuiving dan den keer te voren; patient had geen klachten, toen hij bij mij ter onderzoek was. Toen ik hem later echter vroeg, hoe het hem gegaan was, vertelde hij spontaan, dat hij daags na het vorig bloedonderzoek zich zeer ziek had gevoeld met algemeene klachten: hij had, zoo dacht hij, een kou gevat bij ons op den gang, toen hij moest wachten op mijn komst. Zulke patienten zullen vrij zeldzaam ter onderzoek komen behoudens in gevallen, waar wij infectie vermoeden b.v. na in het water vallen. Die gevallen bespreken wij straks nader.

De verschuiving nu na een ziekte kan zeer lang blijven bestaan, maar ook hier heb ik nog te weinig ziekten systematisch onderzocht om vaste regels te kunnen voorschrijven. Twee gevallen van grootere traumata kon ik vervolgen: hier was de verschuiving eerst na maanden verdwenen.

Patient *de J*; oud 15 jaar. Tramongeluk: verbrijzeling van geheele rechter onderbeen, op 2 April 1919. Amputatie onderbeen. Geen sterke infectie. Temp. ongeveer normaal begin Mei. Ontslagen 26 Mei.

		M.	J.	St.	G.	L.	Mo.	E.	B.	T.
3	April	0	10½%	24½%	50½%	10%	4½%	0	0	0
5	„	0	2%	12½%	39½%	22%	18½%	5%	½%	0
7	„	0	3½%	18½%	38½%	25%	8%	5½%	1%	0
9	„	0	1%	32%	37%	21%	5½%	3%	½%	0
11	„	0	3½%	26½%	27%	28%	12½%	2½%	½%	1
13	„	0	1½%	24%	45%	19%	8%	2½%	0	0
15	„	0	0	21½%	34½%	28%	12%	4%	0	0
17	„	0	½%	25½%	32%	23%	11%	7%	0	2
19	„	0	0	27½%	33%	22½%	10%	6½%	½%	0
22	„	1	3%	41%	42%	9%	4½%	0	0	**4***)
24	„	1%	1½%	19%	44%	17½%	11½%	5%	0	0
26	„	1%	0	18%	42%	27%	10½%	2½%	0	0
28	„	0	1%	23%	48%	19½%	4%	5%	0	0
2	Mei	0	0	13½%	54%	19½%	10½%	2½%	0	0
4	„	0	0	20½%	37½%	16%	11½%	14%	0	1
10	„	0	0	13½%	37½%	26%	14½%	8½%	0	0
20	„	0	0	24%	34½%	31%	8%	2½%	0	0
26	„	0	0	21½%	40%	29%	7½%	2%	0	0
3	Juni	0	0	10%	37½%	44%	4½%	4%	0	0
12	„	0	0	9%	35½%	43%	5½%	7%	1	0
20	„	0	0	7½%	36%	44%	7½%	5%	1	0
13	Juli	0	0	7%	25½%	57%	5%	5½%	0	0
11	Aug.	0	0	8%	34½%	44½%	6½%	6½%	0	0
25	„	0	0	5%	17½%	69%	5%	3½%	1	0
8	Sept.	0	0	8½%	40½%	33%	13%	5%	1	0
25	„	0	0	5½%	39½%	46%	6½%	2½%	0	0
13	Oct.	0	0	5%	38½%	44%	9%	3½%	1	0

Gaan wij dit reconvalescentietijdperk na, dan heeft de patient zich steeds goed gevoeld: nu en dan deed de wond pijn. Alleen bleef patiënt er langen tijd slecht uitzien. Bij de tweede patiënt, bij wie de hand was afgezet, bleef even zoo het bloed-

---

*) Direct na narcose.

beeld verschoven van 13 April (11 April geschiedde het ongeluk) tot einde Aug. Hier hield de patiënt een kleine ettering aan amputatiestomp tot 11 Juni: toen mocht de wonde voor genezen worden verklaard. Wat hier het zeer langzaam herstel van het bloedbeeld veroorzaakt: geen van beiden hadden zware infectie na het trauma door te maken? Zou de schok alleen zulke langdurige nawerking hebben? De laatste patiënt verklaarde me steeds: hij was nog niet de oude; hij had steeds klachten over moe zijn.

Evenzoo werd het bloedbeeld bij een patiënt N., lijdende aan diabetes gravior, die een lichte erysipelas van het gelaat van enkele dagen doormaakte, sterk naar links verschoven gevonden en herstelde het zich in zes weken in het geheel niet. Pat. is niet al te lang er na (4 maanden) aan diabetes ten gronde gegaan.

Een zeer langdurig blijvende verschuiving naar links vond ik tweemaal, waar lues in het spel was. Beide patiënten hadden een lichte infectie doorgemaakt, nl. een lichte bronchopneumonie en een icterus catharrhalis. Bij geen van beiden keerde in maanden het normale bloedbeeld terug.

Patiënt N., 54 jaar. Lichte bronchopneumonie na submersie. Aneurysma aortae. Reactie van Wasserman 0.6 pos. Pat. had twee dagen lichte temperatuurverhooging, bleef wat hoesten en kortademig. Op 21 Aug. ontslagen. Bloedbeeld:

	M.	J.	St.	G.	L.	Mo.	E.	B.	T.
12 Aug.	0	3%	29%	56½%	4%	7½%	0	1	0*)
13 Aug.	0	0	17½%	54½%	23%	5%	0	0	0
15 Aug.	0	0	9%	41%	42½%	5½%	2%	0	0
4 Sept.	0	0	8½%	56%	25½%	7½%	2%	1	0
13 Sept.	0	0	8%	46%	35%	9%	1%	1%	0
22 Oct.	0	0	8%	39½%	38%	14½%	1	1	0

Niet verder gevolgd.

*) Lichte leucocytose.

Dat, wanneer de verschuiving blijft, men op zijn hoede moet zijn, blijkt uit het volgende geval van Pat. G. S., oud 14 jaar, die verschillende typhusrecidieven doormaakte vanaf Sept. 1919 tot Januari 1920. Toen hield hij frequenten pols en er was een lichte uitzetting van het geheele hart. Er waren overigens geen afwijkingen te vinden. Pat. bleef echter klagen over pijn in de linkerzij.

Temp. was nu en dan ook licht verhoogd tot 37,6. 22 Mei 1920 werd Pat. ontslagen. Thuis echter hield patiënt klachten en vermagerde hij weer. Op 14 October werd pat. voor observatie opgenomen: toen schijnt juist het keerpunt te zijn geweest, want pat. herstelde snel in het ziekenhuis. Er werd links achter een Schwarte gevonden. De miltstreek was niet meer pijnlijk. Op 1 September was er op de Röntgenfoto links een intensieve schaduw te zien boven het diaphrama.

	M.	J.	St.	G.	L.	Mo.	E.	B.	T.
26 April	0	0	25%	18%	41½%	15½%	0	0	0
1 Mei	0	0	27½%	36%	30½%	6%	0	0	0
8 Mei	0	0	12½%	30½%	49½%	7½%	0	0	0
19 Mei	0	0	21½%	27½%	41½%	9%	½%	0	0
10 Juni	0	0	22½%	26%	43%	8½%	1	0	0
20 Juni	0	0	15½%	41%	36½%	6%	1%	0	0
3 Sept.	0	0	12%	36%	46%	4%	2%	1	0
20 Oct.	0	0	5%	48%	37%	7%	3%	1	0
4 Nov.	0	0	6½%	38½%	44%	7½%	2%	1½%	0
16 Nov.	0	0	3½%	46%	40%	8%	1½%	1%	0

Het bloedbeeld was hier toch ook het overtuigende bewijs, dat er een pathologisch proces gaande was in de linkerzij; of het een periostitis is geweest met doorbraak in pleura?

Ook na de meest ernstige infecties kan de verschuiving naar links zeer snel teruggegaan, zoowel bij kinderen als bij volwassenen.

M. v. d. L. oud 6 jaar. Zeer zware pneumococcceninfectie met vele abcessen. Temp. bleef licht verhoogd tot 14 Mei '20. Abcessen geincideerd op: 23 April, 1 Mei. Ontslagen op 1 Augustus '20. Er was steeds een flinke tot sterke leucocytose in het begin. Geen degeneratieve kenteekenen.

	M.	J.	St.	G.	L.	Mo.	E.	B.	T.
23 April	1½%	8%	44½%	23%	13%	10%	0	0	0
26 „	1%	1%	35%	32%	24½%	6½%	0	0	0
2 Mei	0	1½%	27½%	56½%	10½%	3½%	½%	0	1
6 „	1½%	1½%	29%	50%	15½%	1½%	1%	0	1
10 „	0	0	25%	48%	20%	6%	1%	0	0
18 „	0	0	20%	41%	30%	7½%	1½%	0	0
25 „	0	0	14½%	33%	38½%	8½%	5½%	0	2
31 „	0	1	18%	25%	42½%	11%	3½%	0	0
6 Juni	0	0	16%	51½%	22½%	7%	3%	0	0
15 „	0	0	4%	34½%	50½%	5½%	5%	½%	1
21 „	0	0	2½%	30½%	53%	8%	5%	1%	0

Pat. *D.* 53 jaar. 31 Aug. 's avonds in het water gevallen in ebrietate. 1 Sept. 's morgens koude rilling. In anamnese longontsteking met lang hoesten daarna. Hier pneumonia loborum amb. inf. In bovenkwab oud proces? 5 Sept. temp. ongeveer normaal. Zeer zwaar ziek zijn blijft. 12 Sept. nieuwe temp. verhooging tot 8 Oct. Geen diarrhoea. Geen tuberkelbacillen in sputum. 29 Oct. nieuwe temp. verhooging tot 1 November. 13 Nov. naar huis: in beide onderkwabben nog veel kleine klinkende rhonchi.

In het bloedbeeld zien wij een zeer ernstige verschuiving naar links met tijdelijk verschillende degeneratieteekenen in de neutrophiele cellen. Snel heeft echter het bloedbeeld neiging om zich te herstellen.

		M.	J.	St.	G.	L.	Mo.	E.	B.	T.
1	Sept.	0	1	28½%	61%	7½%	3%	0	0	0
2	„	0	6%	31%	56½%	5%	1½%	0	0	0
3	„	0	2%	28%	63%	5%	2%	0	0	0
6	„	0	0	19½%	58½%	9½%	11½%	1%	0	0
11	„	0	0	13½%	59%	14%	11%	2½%	0	2
12	„	0	0	22½%	67½%	6%	3½%	½%	1	0
13	„	0	1½%	37%	57%	3%	1½%	0	0	0
26	„	0	0	14%	73½%	10%	2½%	1	0	0
2	Oct.	0	0	15%	55½%	20%	8½%	1%	0	0
9	„	0	0	10.75%	42.25%	29½%	14%	3½%	0	1
14	„	0	0	16%	46%	20½%	15%	2½%	0	1
21	„	0	0	5½%	34½%	46½%	11½%	2%	0	1
29	„	0	1	23%	34½%	25%	14½%	1½%	1½%	2
1	Nov.	0	1	15½%	44½%	30½%	8%	1½%	0	0
8	„	0	0	10%	47½%	28%	11%	3½%	0	0
22	„	0	0	6½%	45½%	31%	13½%	3½%	1	0
30	„	0	0	2½%	38½%	48%	8%	3%	1	3

Patient is thuis nog geruimen tijd wat blijven hoesten maar had overigens weinig klachten. Goede eetlust. Patient is dikker geworden en weer aan het werk gegaan.

Bij een patient, die in het water was gevallen, bij wien kunstmatige ademhaling was gedaan en enkele rhonchi kort na binnenkomst in het ziekenhuis in linkeronderkwab waren te hooren, werd 3/4 gram murias chinini in de spieren van rechterdijbeen ingespoten, om te trachten een pneumonie te voorkomen. Patient was volgenden dag geheel hersteld en verliet na drie dagen het ziekenhuis : hij klaagde echter over vrij ernstige pijn in rechterbeen. Met het oog op de mogelijke necrose en latere abcesvorming door de chinum inspuiting werd patients bloedbeeld gevolgd. Er bleef een zij het ook geringe verschuiving bestaan (1 staafkernige op 5—6 gesegmenteerde cellen) en patient bleef klagen over pijn in het rechterbeen. Het been was niet duidelijk dikker maar bij betasting vrij sterk pijnlijk. Dit heeft geduurd van 31 Mei (den dag der inspuiting) tot

eind October: het bloedbeeld was toen ongeveer normaal (één staafkernige op 12 segmentkernige) en patient had nog wat pijn aan dat bovenbeen vooral bij gymnastische oefeningen. Het schijnt dus inderdaad, dat bij vele afwijkingen de verschuiving naar links een zeer gevoelig verschijnsel is, want zooals wij weten, komen die chininum abcessen meerdere malen eerst na maanden voor den dag.

Wanneer we den patient maar lang genoeg vervolgen in het reconvalescentiestadium, zien wij de verschuiving naar links altijd volkomen teruggaan, vaak met wat schommeling tot verschuiving naar rechts toe. Daarbij zien wij de verschijnselen aan de cellen, die op degeneratie wijzen, ook verdwijnen.

Pat. *Cr.* 10 jaar. 20 Sept. '20 ziek geworden. 27 Sept. opgenomen met purpura haemorrhagica over het geheele lichaam. Uit bloed streptococcus haemolyticus gekweekt. Temp. hier intermitteerend. 7 Oct. temp. normaal. 15 October kaakabces met verhooging van temp. 20 Oct. incisie abces rechterbeen, waarin calzine was gespoten. Daarna temp. normaal behoudens 26—28 October: lichte pusretensie. 7 Nov. in langen stoel. 13 Nov. hersteld naar huis.

		M.	J.	St.	G.	L.	Mo.	E.	B.	T.
29	Sept.	0	3%	45½%	29½%	20%	2%	0	1	1*)
2	Oct.	1%	7%	31%	19½%	33%	7½%	1	1%	2
5	„	0	1½%	27%	25%	37%	9½%	1	1	3
7	„	0	1%	20%	26%	41%	9%	2%	1%	2
14	„	0	1½%	17%	17%	48%	14%	1%	1½%	5
20	„	0	1½%	32%	31%	23%	10%	2½%	1	1
23	„	0	1	21%	30%	36%	11%	2%	1	2
27	„	0	1½%	25½%	48%	14%	7½%	3½%	0	2
1	Nov.	0	0	16%	44%	28%	9%	1½%	1½%	4
8	„	0	0	8%	53½%	26½%	9½%	2%	1%	1
18	„	0	0	7%	42½%	34.25%	9.25%	5½%	1%	1
1	Dec.	0	0	6%	55%	29%	6½%	3½%	0	1
14	„	0	0	3%	46%	36½%	11%	3½%	1	0

*) 9718 Leucocytose?

Nooit zijn duidelijk degeneratieve veranderingen in de cellen gevonden. Gaat de verschuiving ook terug, dan is het herstel waarschijnlijk, terwijl de blijvende verschuiving steeds op complicaties wijst, zooals in dit geval de abcesvorming en pusrententie op 26—28 October.

Welk een kwaadaardige infectie met lang reconvalescentiestadium de griep kan zijn, bleek bij een patient *B*, die *eind Maart 1919* ziek was geworden met pneumonie en haemorrhagische diathese. 5 April was de temperatuur normaal. 22 April voor het eerst op. 11 Mei ontslagen. Bleef sterk vermoeid en hoesten en opgeven: echter eind Juni had patient zelf geen klachten meer. Bij het vervolgen van het bloedbeeld bleek, dat dit pas normaal was op 11 Augustus: relatieve lymphocytose bestond nog. Ditzelfde echter kan men soms aantreffen bij patienten met zeer heftige, maar kort durende infectie b.v. patient *T*, met acute gastro-enteritis, die in vrij deplorabelen toestand door groot vochtverlies werd binnengebracht. Ik bestudeerde tot mijn spijt nog niet zoo nauwkeurig de veranderingen aan de cellen; weet dus niet te zeggen, of het bloedbeeld degeneratief was. De verschuiving was sterk naar links. Patient bleef zich langen tijd lusteloos voelen. Het bloedbeeld herstelde zich eerst volkomen na 4 maanden.

Men kan in het reconvalescentiestadium nieuwe infecties vrij licht uitsluiten, doordat men nagaat, of het bloedbeeld soms weer veel sterker naar links is verschoven, dan bij vorig onderzoek en men steeds vraagt, of patient bijzondere klachten heeft.

Het meest verrast was ik bij het volgen van het bloedbeeld bij personen, die eene pleuritis exsudativa hadden doorgemaakt, en wel een langdurende met flinke temp.-verhooging. Bij allen waren toch weinig verschijnselen van een actieve longtuberculose na het herstel der pleuritis te vinden, alhoewel 2 naar het sanatorium werden gezonden, maar één patient werd

langen tijd vervolgd, ging eindelijk naar zee en herstelde volkomen. Uit dit onderzoek blijkt dan toch wel hoezeer de reactiekracht en het weerstandsvermogen kunnen geleden hebben door een pleuritis exsudativa, en hoe sterk verschoven bloedbeeld men kan vinden bij een klinisch lichte vorm van tuberculose. Er is vooreerst een groot verschil op te merken in den graad der verschuiving en den ernst daarvan bij verschillende patienten voornamelijk afhankelijk van de toxische verschijnselen, die gepaard gaan met het optreden van de pleuritis n.l. hooge temp. algemeen ziektegevoel, hardnekkig terugkeeren van het vocht en langdurige resorptietijd. Alhoewel de verschuiving bij minder ernstige beginverschijnselen ook geringer is, blijft ook bij die patienten langdurig de verschuiving bestaan en meestal blijven deze patienten nog geringe klachten houden over vermoeidheid of algemeene malaise. Het gebeurt natuurlijk ook wel, dat de verschuiving vrij snel terug gaat.

Pat. *v. A*, 50 jaar. Sinds eind Mei 1920 pijn in de linkerzij. 15 Juni opgenomen. Pleuritis met zeer groot en telkens na punctie terugkeerend exsudaat. Langdurige temp.-verhooging. 20 Juli ongeveer normale temperatuur. Algemeene toestand gunstig. 4 Aug. weer opnieuw lichte temp.-verhooging, later 's avonds tot 38.6 toe. Algemeene toestand blijft gunstig. Er is een lichte rechtertopaandoening. Geen exsudaat meer. Eind Sept. krakende rhonchi in rechtertop. Temp. normaal. 2 Oct. ontslagen in afwachting opname sanatorium. Thuis voelt pat. zich vrij goed maar is kortademig. Eetlust is goed. Gewicht vooruitgaande.

	M.	J.	St.	G.	L.	Mo.	E.	B.	T.
23 Juni	0	1%	34%	41½%	16½%	5½%	1½%	0	0
12 Juli	0	1	27%	47%	18½%	6%	1½%	0	1
18 Juli	1½%	1%	30%	39½%	17%	7½%	3%	1	1
31 Juli	0	1	29½%	37%	18½%	12½%	2½%	0	0
14 Aug.	0	2½%	24%	38½%	17%	16%	2%	0	0*)
24 Aug.	0	1%	30½%	45%	15%	8½%	1	0	0
6 Sept.	0	2½%	29%	42½%	10½%	12½%	3%	0	0
30 Sept.	0	0	21½%	54½%	12½%	9½%	2%	0	0
7 Oct.	0	0	22%	40½%	26%	9½%	2%	0	1
22 Oct.	0	1	22½%	41½%	25%	7%	2%	2%	0
30 Oct.	0	1%	19½%	38½%	25½%	13½%	2%	0	0
6 Nov.	0	1%	27%	44%	20½%	4½%	3%	0	0
20 Nov.	0	1%	30%	35%	19%	10%	3½%	1½%	0
4 Dec.	0	0	13.75%	59%	16½%	9.25%	1½%	1	0
13 Dec.	0	0	19½%	49%	19%	9½%	2.25%	1%	1
14 Febr.	0	0	23%	54½%	14%	6%	1½%	1%	1

Een andere patient *P.* werd bijna een jaar gevolgd. Alhoewel hij betrekkelijk weinig klachten hield na zijn doorstane pleuritis en er een zeer twijfelachtige aandoening van de linker-longtop werd gevonden bij een zeer sterk ontwikkelde Schwarte rechts, bleef het bloedbeeld sterk verschoven.

Pat. *P.* 27 jaar, kellner van beroep. Begin Juli '20 langzaam ziek geworden, met pijn in zij en kortademigheid; 2 Augustus opgenomen met hooge remitteerende temperatuur en zeer groot exsudaat. Twee maal vocht verwijderd; temperatunr hoog, tot 39.4 's avonds tot 29 Aug.; daarna temp. minder verhoogd. Polsfrequentie niet hoog. Algemeene toestand vrij gunstig. Na 24 Sept. temp. tot 37.6 en wil niet geheel normaal worden; klachten verdwijnen. Patient hoest ongeveer niet en geeft niets op. Gewicht snel stijgende. Op 13 Nov. in langen stoel. Temp. 's avonds nog 37.4. Patient wordt 18 Dec. ontslagen,

*) Lichte leucocytose.

had geen klachten. Temp. werd thuis normaal en patient ging midden Febr. '21 aan het werk. Werd 1 April kellner aan boord van stoomschip, kwam 12 Mei terug en was in goeden algemeenen toestand, voelde zich nu hersteld.

	M.	J.	St.	G.	L.	Mo.	E.	B.	T.
5 Aug.	0	2%	22%	34%	29%	11%	1½%	1%	1
14 Aug.	0	1½%	27%	26%	30½%	13%	1½%	1%	1
5 Sept.	0	4%	27½%	19%	25½%	19½%	1%	3%	2
30 Sept.	0	1%	29%	26½%	27½%	8%	6½%	1½%	0
5 Oct.	0	1.25%	23½%	41½%	17%	12.25%	4%	1%	0
27 Oct.	0	1%	28%	32½%	21%	12%	2½%	3%	3
8 Nov.	0	4%	32½%	36%	15%	8½%	1½%	2½%	1
1 Dec.	0	2%	32%	28½%	19½%	14%	2%	2%	0
14 Dec.	0	1%	34½%	33½%	16%	11½%	2%	1½%	0
5 Jan.'21	0	0	13.75%	55%	14.25%	10½%	5½%	1%	0
22 Jan.	0	0	10%	60%	13½%	12%	4½%	0	0
12 Febr.	0	0	22.25%	50½%	13½%	9.75%	3%	1%	0
9 Maart	0	0	18½%	52%	13%	11%	3%	2%	0
31 „	0	0	13.75%	51.25%	21%	11%	1½%	1½%	0

Naar Amerika. 12 Mei terug.

	M.	J.	St.	G.	L.	Mo.	E.	B.	T.
12 Mei	0	0	6%	65.25%	15.75%	7½%	4½%	1%	0

Nooit werd een duidelijke leucocytose gevonden, wel werden in het begin degeneratie-teekenen opgemerkt: enkele vacuolen in de neutrophiele cellen en slechte structuur der kernen met zwarte vlekken. Korreling over het algemeen goed.

Het doet vreemd aan bij eene over het algemeen gunstig verloopende tuberculeuze aandoening als de pleuritis exsudativa, eene zoo sterke verschuiving naar links te vinden. Het is dus zeker zaak een herstellende pleuritis-patient langdurig te ontzien, zoo nog eenige klachten blijven.

De beteekenis van de verschuiving naar links voor diagnose en beoordeeling van den toestand.

Er is door de meeste schrijvers te weinig aandacht geschonken aan hetgeen ons de verschuiving naar links in dit opzicht leeren kan. Dit is dan ook een onderzoek, waarin het belang van het bloedbeeld wel het meeste wordt aangetoond en waaruit blijkt, dat het niet beschouwen van de verschuiving een kunstfout kan zijn van de allerergste soort; dat het zeer wenschelijk zou zijn het ingevoerd te zien in de practijk en ook bij de beoordeeling van vele chirurgische gevallen. Het is al vooropgesteld, dat voor elke ziekte niet een bepaald verschuivingsbeeld is te geven, maar het ontbreken van de verschuiving of het aanwezig zijn van een ernstige verschuiving — natuurlijk steeds in betrekking tot het geheele beeld der andere witte bloedcellen — kunnen ertoe leiden met zekerheid een of andere ziekte uit te sluiten. Het heeft dus zijn grootste beteekenis bij de differentiaaldiagnose en het blijkt daarbij een betrouwbaar objectief verschijnsel te zijn. Maar ook wanneer men een bloeddifferentiaaltelling maakt en de verschuiving naar links daarbij opstelt, kan men zeer vaak terstond zeggen; deze toestand is zeer ernstig of omgekeerd, al moet men er altijd op bedacht zijn, dat er complicaties zijn, die op het bloedbeeld geen invloed hebben. Voorbeelden zullen zeer duidelijk spreken.

Pat. *He.* oud 15 jaar. 21 Aug. '21 plotselinge heftige aanval van pijn in buik vooral rechts gelocaliseerd; op 23 Aug. evenzoo. 25 Aug. ziek naar het Binnen-Gasthuis vervoerd. Pat.

maakte een vrij zieken indruk. Temp. 38.8 Pols weinig frequent, regelmatig, week. Geen bijzondere afwijkingen aan hart en longen. Buik wordt stilgehouden bij ademhaling, bij diep doorzuchten geeft patient in rechteronderbuik pijn aan. Er zijn geen huidafwijkingen. Er is geen duidelijke resistance. Bij rectaaltouchée geen infiltraat te voelen, beiderzijds boven prostaat is patient bij druk pijnlijk. In buik is geen abnormale weerstand bij palpatie te voelen. Diagnose was uiterst moeilijk vooral ook met het oog op de therapie. Bloedbeeld:

	M.	J.	St.	G.	L.	Mo.	E.	B.	T.
25 Aug.	0	0	10½%	68½%	12½%	8½%	0	0	0
27 Aug.	0	0	10½%	69½%	13%	7½%	0	0	0

Lichte of geen leucocytose. Geen bijzonderheden aan korreling of kernen. Hier moest dus terstond op grond van de zeer geringe verschuiving, de infectie als zeer licht beschouwd worden en was er dus zeker geen reden tot chirurgisch ingrijpen. Toestand was 26 Aug. al veel verbeterd. In enkele dagen volgde volledig herstel en pat. werd op 3 September ontslagen. Was er sterke verschuiving gevonden, dan was het bloedbeeld natuurlijk niet zoo beslissend geweest.

Pat. *Sch.* 30 jaar. Nu en dan (gewoonlijk na dieetfout) aanvallen van koude rillingen en ziektegevoel met misselijkheid en pijn in leverstreek. Lichte icterus. In aanval onderzocht maakt pat. een vrij ernstigen indruk. Temp. is febriel. Lever is gezwollen en pijnlijk. Er is lues in anamnese, maar goed behandeld en reactie v. WASSERMAN is sinds 2 jaar geregeld negatief. Diagnose: cholangitis? Andere ernstige infectie? Bloedbeeld:

	M.	J.	St.	G.	L.	Mo.	E.	B.	T.
27 Sept.'20	0	0	15½%	62½%	14%	6½%	1%	1	0*)
1 Oct.	0	0	6½%	58%	31½%	3%	1%	1	0
5 Oct.	0	0	13%	55%	25%	5%	2%	1	0
26 Oct.	0	0	5%	68½%	13½%	9%	4%	1	0

*) Geen of lichte leucocytose.

Op grond van dit bloedbeeld mocht ernstige infectie als cholangitis uitgesloten worden, hetgeen ook uit het verder verloop bleek. Ter vergelijking bloedbeeld van cholangitis acuta:

M.	J.	St.	G.	L.	Mo.	E.	B.	T.
0	2%	36½%	51½%	8%	2%	0	0	0

Lichte leucocytose. Kleine roode korreling. Geen zwarte vlekken in kernen. Enkele vacuolen in polynucleaire cellen. Geen metamyelocyten.

Ook hier dus weer het uitsluiten van eene ernstige infectie opgrond van het bloedbeeld.

Pat. *v. d. W.* 30 jaar stevige jonge man. 19 Febr. '21 's middags plotseling suf en heftige hoofdpijn: op straat in elkaar gezakt. Niet bewusteloos. Ziek binnen gebracht. Temp. 39.1 Duidelijke meningitis symptomen. Druk lumbaalvocht 38 c.M. water. *Nonne* en *Pandy* zwak pos. Lymphocyten 50 per m.m.^{3} 20 Febr. toestand wat verbeterd maar nog steeds ernstig. Temp, 39.2. 21 Febr. temp. normaal. Klachten zoo goed als verdwenen. 26 Febr. ontslagen op verzoek. Reactie v. Wassermann 0.6 pos. Bloedbeeld:

	M.	J.	St.	G.	L.	Mo.	E.	B.	T.
19 Febr.	0	0	7½%	80%	5½%	7%	1	0	0
20 Febr.	0	0	4½%	83%	5½%	7%	0	0	0

20 Februari was er een flinke leucocytose. Geen verdere afwijkingen aan de cellen te vinden. Uit het bloedbeeld mocht weer opgemaakt worden, dat er geen ernstige infectie was.

In elk niet geheel opgelost geval kan het bloedbeeld van onschatbare waarde zijn.

Pat. *G.* oud 24 jaar. Sinds weken al last van intermitteerende diarrhoea. Nu en dan rillerig: temp. opname meerdere malen 38 en daarboven gevonden. Opgenomen voor onderzoek.

Er is een gezwollen voelbare milt: er werdt gedacht aan ambulatoire typhus. Volkomen ontbreken van verschuiving of verandering van het bloedbeeld sloot dit uit. Het bleek een pancreas-diarrhoea te zijn.

Pat.e *N.* 32 jaar. Sterk bloedverlies na partus, na enkele dagen temp.verhooging. Thrombose van linkerbeen, na enkele dagen ook van rechterbeen. Alhier telkens hooge temp. met algemeen ziek zijn en frequente, weeke pols. Bloedculturen blijven steriel. Hart is gedilateerd. Er zijn sterk zagende systolische souffles boven punt en ostia te hooren. Eudocarditis septica? Er is geen zeker voelbare milt: patiente is echter lastig voor onderzoek, daar zij overal pijnlijk en uiterst nerveus is. Toen ik het bloedbeeld nazag, was er een matige leucocytose te vinden, maar geen zeer ernstige verschuiving, zooals verwacht mocht worden bij het ernstige lijden. Ik vind er niet bij vermeld of er degeneratieve kenteekenen waren te vinden. Wel bleef de verschuiving weer zeer lang bestaan, wat volkomen verklaarbaar was uit den algemeenen slechten toestand. Patiente is echter na 4 maanden als volledig hersteld ontslagen. Bloedbeeld was toen ook zoo goed als normaal.

Patient *C.* (20—21) Buiktrauma: bloed in peritoneum? Enkele dagen zeer ernstige toestand. Bloedbeeld:

	M.	J.	St.	G.	L.	Mo.	E.	B.	T.
29 Aug.	0	1½%	37%	41½%	13½%	6½%	0	0	2
31 Aug.	1	0	13%	69%	13%	5%	1	1	0
1 Sept.	0	0	10%	63%	21%	5%	1%	0	0
5 Sept.	1	0	7%	53½%	26½%	10½%	2½%	0	1
11 Sept.	0	0	7½%	56%	19%	14½%	3%	1	4
28 Sept.	0	0	3½%	52½%	35%	6%	3%	1	1

Lichte leucocytose. Geen degeneratie-kenteeken. Het mocht dus een lichte infectie genoemd worden, of liever: lichte pathologische toestand.

Van geheel anderen aard is het volgende geval.

Patient *L.* 25 jaar klaagt veel over pijn in buik: gezonden voor observatie peritonitis tuberculosa. Patient maakt een zeer overdreven en onbetrouwbaren indruk. Hysterie? Er worden geen zekere afwijkingen aan buik gevonden. Temp. is normaal.

	M.	J.	St.	G.	L.	Mo.	E.	B.	T.
28 Sept.	0	0	2%	44%	47%	5%	1%	1%	0
1 Oct.	0	0	4½%	60%	27½%	7%	1%	0	0

Klachten waren zeer spoedig verdwenen, toen hij in bed werd gehouden. Patient is snel ontslagen; misschien posttoxische lymphocytose met reconvalescentieverschuiving naar rechts.

Hiermede is voldoende aangetoond, dat niet zoozeer bij eene bepaalde ziekte een zóó en zóó sterk naar links verschoven bloedbeeld hoort, maar dat uit het ontbreken of in zeer geringe mate aanwezig zijn van die verschuiving, bepaalde ziektetoestanden mogen worden uitgesloten. Het bloedbeeld zegt dus meer in negatieven dan in positieven zin.

Soms geeft het bloedbeeld een directe aanwijzing voor de diagnose.

Patient *A.* oud 52 jaar. Tumor in maagstreek. Klaagt over pijn in hals en achterhoofd, die uitstraalt naar armen. In het bloedbeeld kon eerst de diagnose van metastasen in wervels als waarschijnlijk en later als zeker gesteld worden.

	M.	J.	St.	G.	L.	Mo.	E.	B.	T.
4 Nov.	1	1%	24%	56%	8½%	10½%	0	0	0
9 Nov.	0	1.25%	18.75%	54½%	16½%	9%	1	0	0

Lichte leucocytose; wisselende maar slechte korreling. Vrij veel donkere vlekken in slecht gestructureerde kernen. Enkele normoblasten.

	M.	J.	St.	G.	L.	Mo.	E.	B.	T.
4 Dec.	2%	34½%	38½%	16%	4½%	4%	0	0	4

Flinke leucocytose. Gezwollen grove licht basophiele korreling. Veel zwarte vlekken in kernen, veel vacuolen in protoplasma der neutrophiele cellen. Enorm veel normo- en megaloblasten.

Heel vreemd blijft, dat bij acuut gewrichtsrheuma, endocarditis, pleuritis-rheumatica, waar toch zeker een infectie in het spel is, waarvan bovendien de verwekker waarschijnlijk in het bloed voorkomt, de verschuiving naar links of niet of in zeer geringe mate aanwezig is b.v.

Pat. *F.* 28 jaar. Heftige polyarthritis rheumatica zonder endocarditis. Bloed genomen terwijl temp. verhooging en sterke zwelling en pijnlijkheid van gewrichten bestond. Bovendien was de gonorrhoische aard niet uit te sluiten. Evenzoo bij pat. *Kr.* 32 jaar, alwaar de gonorrhoische aard der aandoening zelfs waarschijnlijk was.

	M.	J.	St.	G.	L.	Mo.	E.	B.	T.
Pat. *F.*	0	0	6½%	56%	27%	9½%	1%	0	0
Pat. *Kr.*	0	0	6½%	63½%	18%	10%	2%	1	0

Bij beiden vrij flinke leucocytose. Beide patienten reageerden echter goed op salicyl. Hiernaast zou het zeer leerzaam zijn eenige patienten te stellen met arthritis gonorrhoica; daarbij valt echter alleen de eosinophilie op.

Pat. *L.* 15 jaar. Pericarditis exsudativa, pleuritis exsudativa en endocarditis. Allen van rheumatischen aard.

	M.	J.	St.	G.	L.	Mo.	E.	B.	T.
26 Sept.	0	0	9%	65%	21½%	4%	1%	1	1
7 Oct.	0	0	8%	58.25%	25½%	5.25%	3½%	1	1

Lichte leucocytose. Geen degeneratieteekenen.

Pat. *v. E.* Pleuritis exsudativa haemorrhagica waarbij het vocht vrij snel verdween. Temp. verhoogd vanaf 28 Dec. en

normaal na 19 Januari. In nacht van 12 op 13 Jan '21 thrombose van rechterbeen. Geen tuberculose gevonden. In nacht van 18 op 19 Februari veel emboli in beide pulmonaal arterien en exitus letalis. Zeer vreemd klinisch verloop waarvan bloedbeeld niets aangaf. Pathologisch anatomisch werd een lichte pericarditis purulenta ontdekt met zeer weinig exsudaat, verder pleuritis en emboli in alle takken der a-pulmonalis.

	M.	J.	St.	G.	L.	Mo.	E.	B.	T.
4 Jan.	0	1	8½%	60½%	16½%	10½%	4%	0	2
14 Jan.	0	0	6%	65½%	17½%	11%	0	0	0
14 Febr.	0	0	3%	53%	29%	10½%	3½%	1%	0
19 Febr.	0	0	14½%	61%	12½%	11½%	1%	0	0

Lichte leucocytose. Op 14 Jan. was temp. 39.8.

Een lichte verschuiving naar links kan gevonden worden vooral bij heftige aandoening der gewrichten.

Pat. *B.* oud 26 jaar. Zeer pijnlijke polyarthritis rheumatica met endocarditis acuta.

	M.	J.	St.	G.	L.	Mo.	E.	B.	T.
24 Juli	0	0	17%	51½%	16%	14½%	1%	0	0

Lichte leucocytose.

In die lichte verschuiving bij rheumatisch aandoeningen hebben wij een betrouwbaar middel ze te onderscheiden van die van anderen aard b.v. bij pleuritis, endocarditis enz.

Wat het stellen van de prognose betreft uit het bloedbeeld, dit zal ons niet zooveel aanwijzing geven als wij zouden wenschen. Wèl kan men uit het bloedbeeld zien, of de toestand zeer ernstig mag genoemd worden en wanneer men bij herhaald onderzoek de verschuiving ziet voortschrijden en degeneratieve kenteeken aan vele cellen optreden, mag men de prognose zeer twijfelachtig gaan stellen ; een bloedbeeld, waarbij men met volslagen zekerheid kan zeggen : het is onherstelbaar

bestaat niet, tenzij zeer kort ante exitum. Wij bespraken deze gevallen reeds onder het hoofdstuk: „Uitputting van het beenmerg".

Er kunnen gevallen voorkomen, dat men een klinisch zwaar ziektebeeld waarneemt en men objectief geen zekere aanwijzingen heeft, dat de toestand inderdaad zeer ernstig is. In die gevallen heeft men in de verschuiving een maat om objectief dien toestand te beoordeelen.

Pat. *L.* groote lapwond aan het hoofd. Heeft vrij hooge temp. Is er abcesvorming?

M.	J.	St.	G.	L.	Mo.	E.	B.	T.
0	1%	11½%	49%	24½%	8½%	5½%	0	1

Lichte leucocytose. Verschuiving niet ernstig; waarschijnlijk in posttoxische stadium. Geen degeneratie.

Na enkele dagen was de temp. normaal en herstelde het patientje vlug.

Kind met invaginatie: in vrij slechten toestand geopereerd. Geen darmresectie mogelijk. Na een paar dagen zeer ernstige verschijnselen: peritonitis? Bloedbeeld:

	M.	J.	St.	G.	L.	Mo.	E.	B.	T.
12 Oct.	0	1.75%	15%	45%	22.75%	15½	0	1	2

Sterke leucocytose. Geen metamyelocyten. Alleen jeugdige cellen: wat wisselende korreling, nog nucleolen. Conclusie: toestand niet zeer ernstig. Na twee dagen was het kind zeer goed.

Pat. *L.* Chinees. Heeft eene bronchitis-tracheitis acuta bij zwaveldamp-intoxicatie. Vrij ernstige algemeenen toestand; geen temp.-verhooging.

	M.	J.	St.	G.	L.	Mo.	E.	B.	T.
7 Oct.	0	0	2%	58%	27%	8½%	4½%	0	0

Lichte leucocytose. Toestand na enkele dagen volkomen teruggegaan: patient als hersteld ontslagen.

Pat. *v. d. R.* 40 jaar. Geopereerd op 10 Dec. wegens pyopneumothorax. Gaat eerste dagen vrij goed, blijft wat temperaturen. Op 16 Dec. zeer frequente pols met hooge temp. Septichaemia. Bloedbeeld:

	M.	J.	St.	G.	L.	Mo.	E.	B.	T.
19 Dec.	1	2%	24%	63½%	6%	4½%	0	0	2

Sterke leucosytose (31000). Roode soms groote weinig talrijke korreling. Enkele donkere vlekken in kernen. Vrij veel vacuolen in polynucleaire cellen en vrij sterke kwetsing. Veel donkere middelgroote lymphocyten.

Hier dus *jonge en onrijpe* en *gedegenereerde neutrophiele cellen* naast elkaar terwijl de verschuiving nog niet zoo sterk is. Zeer ernstige toestand. 20 December exitus letalis.

Pat^e. *P.* Hoestte al zeer lang, gaf vrij veel op. Geen tuberkel bacillen waren gevonden. Krijgt acute croupeuse pneunomie, die zeer vreemd verloopt. Zeer sterke cyanose. Zeer veel opgeven. Pat^e. delireert. In urine sterke *Diazo* en *Weiss*-reacties. Vraag: Is het toch tuberculose? typhus?

	M.	Me.	J.	St.	G.	L.	Mo.	E.	B.	T.
28 Juli	0	1%	2½%	45%	35%	8½	7%	1%	1	1

Sterke leucocytose. Overtollige korreling maar neutrophiel in basophiel protoplasma. Weinig zwarte vlekken in kernen. In enkele polynucleaire cellen vacuolen. Typhus uitgeschakeld. Tuberculose zeer weinig waarschijnlijk vanwege sterke maar regeneratieve verschuiving en geen lymphocytose; 29 Juli crisis; dat was de elfde dag van ziek zijn. De aanwezigheid der eosinophiele cellen was de „dageraad der genezing".

Wanneer men het bloed naziet zeer kort na het begin eener infectie, krijgt men de overtuiging, dat eerst de reservevoorraden worden verbruikt, voordat de jongere cellen in het bloed komen.

Pat. *L.* oud 28 jaar. Anderhalf uur na begin van perforatie peritonitis. Patient is in algemeenen goeden toestand.

M.	J.	St.	G.	L.	Mo.	E.	B.	T.
0	0	9%	73½%	9½%	6%	2%	0	0

Flinke leucocytose. Wisselende, wat roode korreling. Enkele zwarte vlekken in de kernen.

Vele leerzame bloedbeelden zou ik nog kunnen aanhalen: de waarde echter van hetgeen ons het bloed inclusief de verschuiving naar links leeren kan is voldoende bewezen. Er zal nog veel onderzoek noodig zijn, want te veel duistere punten blijven over. Zoo vond ik bij erysipelas in 3 gevallen een zeer ernstige verschuiving, terwijl ARNETH het bloedbeeld daarbij gering verschoven beschrijft. Zoo kon ik tweemaal bij eene posthaemorrhagische leucocytose zonder temp.-verhooging of infectie wel degelijke onbetwistbare verschuiving naar links vinden. Zoo vond ik in een geval van purpura fulminans geen vacuolen in polynucleaire cellen. Zoo de verschuiving naar rechts, die men toch in verschillende gevallen zeer uitgesproken kan vaststellen en in haar wezen zeer onduidelijk blijft.

Pat. *B.* met aplastische anaemie waarschijnlijk door voortdurend bloedend ulcus ventriculi. Bloedbeeld:

	M.	J.	St.	G.	L.	Mo.	E.	B.	T.
27 Juli	0	0	1%	49%	29½%	15½%	1½%	3½%	2*)
15 Aug.	0	0	1%	56%	25½%	10½%	4%	3%	1**)
23 Aug.	0	0	3½%	49%	29½%	13%	5%	1	0 †)
8 Sept.	0	0	2%	65½%	23½%	8%	1%	0	0
21 Sept.	0	0	4%	63½%	21½%	6½%	4½%	1	0 §)

De korreling was steeds zeer klein en oxyphiel (onrijp). Pat. werd behandeld met kleine bloedinspuitingen subcutaan en met ijzer-as-preparaten. Geen duidelijke verbetering is

*) 2600. **) Leucopenie. †) 4600. §) Veel cellen met 5 segmenten (leucopenie?)

opgetreden in het objectieve bloedbeeld, terwijl patient enorm is vooruitgegaan en weer zijn werk doet.

Bij de volgende gevallen kon de infectie reeds vastgesteld worden, voordat de klinische verschijnselen er waren en in deze zou het van zeer veel belang zijn geweest naar hetgeen het bloedbeeld aangaf, te hebben gehandeld. Echter waren de patienten reeds vertrokken, voor ik het bloedbeeld inzag.

Pat. ***v.*** *E.* 56 jaar. 22 October '21 **4** uur n.m. in het water gevallen: wel bewusteloos geweest. 23 Oct. 2 uur n.m. uit het Binnen-Gasthuis als hersteld ontslagen; er waren geen longafwijkingen, er was geen temp.-verhooging. 23 October 's avonds thuis nog goed gegeten. Kort daarop buikkrampen met heftige diarrhoea. Drank van den dokter had geen invloed. Op 29 October is diarrhoea minder geworden. 3 November nog 4 maal diarrhoea. 4 November kwam patient voor onderzoek naar ons (ik had geschreven). Patient voelde zich ziek. Temp. 39. Had thuis 3 maal diarrhoea gehad. Hier niet meer. Bij stijgend dieet weer diarrhoea op 10 Nov. Temp. bleef normaal. Als hersteld pas 23 Nov. ontslagen.

1 uur na het in het water vallen.

	M.	J.	St.	G.	L.	Mo.	E.	B.	T.
22 Oct.	0	0	3½%	13%	79%	4½%	1	0	2*)
's morgens 23 Oct.	0	**11%**	**57½%**	**16%**	11½%	4%	0	0	2**)

Hier en daar vacuolen in polynucleaire cellen en kwetsing. Vrij veel zwarte vlekken.

Pat. naar huis 's middags 2 uur.

	M.	J.	St.	G.	L.	Mo.	E.	B.	T.
4 Nov.	0	1½%	45½%	28½%	18½%	6%	0	0	1
8 „	0	2½%	28½%	17%	34½%	14½%	2%	1%	4
11 „	0	1½%	28%	15%	43%	9½%	1%	1½%	3
19 „	0	0	9½%	30%	48%	9½%	2%	1%	2

*) Leucopenie? **) Lichte leucocytose.

Het bloedbeeld bleef nog langen tijd verschoven terwijl de degeneratieve kenmerken waren verdwenen.

Pat. *Pe.* 29 Augustus 1921, 's middags 3.30 uur in het water gevallen. 's Avonds 7 uur temperatuur 39.1. 30 Aug. goede algemeene toestand, geen temperatuursverhooging meer. In longen geen afwijkingen. De moeder neemt hem mee naar huis. 30 Aug. 's avonds heeft patientje, volgens de moeder, heftige bloeddiarrhoea gekregen. Toen patientje op 7 Sept. terug kwam voor onderzoek was de toestand weer goed en had hij geen diarrhoea meer. Bloedbeeld:

	M.	J.	St.	G.	L.	Mo.	E.	B.	T.
29 Aug. 's av.	0	13%	43½%	17%	23½%	3%	0	1	2*)
30 Aug.	0	3%	31½%	34½%	26%	4%	1%	0	0**)
7 Sept.	0	0	20½%	37%	35½%	7%	1	1	0
9 Sept.	0	0	5½%	59%	26½%	9%	1	0	0

Pat. *W.* oud 52 jaar, 23 April 1921 in het water gevallen. Daar er geen afwijklngen waren te vinden en temp. normaal was, op 24 April naar huis. 29 April in zeer slechten algemeenen toestand binnen gebracht met dubbelzijdige pneumonie. Op 4 Mei pneumothorax dexter non artificialis en exitus letalis. Pathologisch anatomisch klein longabcesje geperforeerd in pleura. Bloedbeeld:

	M.	J.	St.	G.	L.	Mo.	E.	B.	T.
24 April	0	10½%	60½%	17%	8%	4%	0	0	0
29 „	0	3½%	49½%	38.75%	4.75%	3½%	0	0	1**)
1 Mei	0	1½%	40%	47½%	5%	5%	1%	0	0
4 „	0	3½%	34½%	45½%	12%	4½%	1	0	0

Sterke leucocytose. Goede, wat grove korreling. Geen zwarte vlekken in kernen. De toestand was dus niet hopeloos, maar de plotselinge pneumothorax veroorzaakte den exitus letalis.

*) Leucopenie. **) Leucocytose.

Bij in het water vallen zonder dat er infectie volgt, hetzij in longen, hetzij in intestinum, ziet men ook geen verschuiving naar links.

Typisch is ook het bloedbeeld somtijds bij verschillend ery- of exantheem, waar het evenzoo beslissend zijn kan in verschillende gevallen, bv. bij verdacht op scarlatina, dat verwisseld kon worden eens met een medicamenteus erytheem en eens met een luetisch exantheem. De sterke verschuiving naar links met de eosinophilie wezen den weg.

Wanneer men de bloedbeelden vervolgt na het intraveneus inspuiten van verschillende stoffen, zal men waarschijnlijk uit de beschouwing van het verschuivingsbeeld meer leeren dan uit de telling der leucocyten, al volgt in het aantal een typische verhouding: injecties met sanarthrit, caseosan gaven zeer weinig verschuiving, terwijl het therapeutisch effect verschillend was; injecties met pepton gaven een sterke verschuiving naar links. Ook waren er afwijkingen in het gedrag der eosinophiele leucocyten. Dit onderzoek echter is nog niet afgesloten.

Slotbeschouwing.

Terwijl tegenwoordig hoe langer zoo meer het chemisch en serologisch bloedonderzoek zich op den voorgrond stellen en in die richting getracht wordt de oplossing van vele vraagstukken te vinden, is het morphologisch bloedonderzoek langen tijd op dezelfde hoogte blijven staan. Toch zijn de opvattingen van ARNETH van onbeperkt-grooten invloed gebleken voor ons inzicht in vele — vooral infectie — ziekten en in het verweer van ons lichaam daartegen en zal het een groot, maar dankbaar werk zijn die idee verder uit te werken, door ook de andere celsoorten met haar veranderingen systematisch te rangschikken. Het is niet ideaal daarvoor alleen te moeten steunen op het gekleurde morphologisch bloedonderzoek maar micro-chemisch en micro-cinematographisch zal daarbij veel aan het licht gebracht kunnen worden, dat nu door ons niet wordt gekend.

Er is met het nauwkeurig bloedonderzoek vooral door het ARNETH'sche verschuivingsbeeld te beschouwen in samenhang en wisselwerking met de andere witte bloedcellen zeer veel bereikt en vaak geeft het bloedbeeld de beslissing voor een differentiaaldiagnose, voor het instellen van eene bepaalde therapie. Het is daarom een ernstige kunstfout te noemen bij een niet volkomen duidelijk geval een bloedonderzoek met beschouwing der verschuiving naar links na te laten.

Momenteel is het schema van SCHILLING, dat in zijne indeeling van klasse I logischer en morphologisch gemakkelijker te beoordeelen is; dat scherpere grenzen mogelijk maakt en daardoor minder gelegenheid geeft voor te subjectief inzicht; dat

door weglating der ongemotiveerde onderverdeeling van *K* en *S*-kerndeelen en door kl. II—kl. V in ééne klasse samen te vatten korter is; dat tevens het groote voordeel heeft de andere witte bloedcellen in denzelfden gezichtskring te beschouwen, te verkiezen boven dat van ARNETH. Het schema van SCHILLING is wat zijn namen betreft slecht gekozen en het zou aanbeveling verdienen die namen te veranderen en zoo mogelijk die van ARNETH te behouden. De namen van SCHILLING zijn aan verkeerde cellen gegeven n.l. de aangeduid gesegmenteerde neutrophiele cellen worden staafkernige genoemd, terwijl de jeugdvormen zuiver staafkernige cellen zijn. SCHILLING's indeeling is theoretisch niet geheel juist, daar hij myelocyten en cellen, waaraan duidelijk een begin met het rijpingsproces is gemaakt, te zamen neemt en het zou beter zijn *die* zeer jonge cellen te bestempelen met den naam van *metamyelocyten*, om PAPPENHEIM's naam te behouden en omdat zij gesteld kunnen worden naast de *promyelocyten*, die nog geen volkomen rijpe myelocyten zijn. Het heeft ook reden ze afzonderlijk te houden van de jeugdvormen, daar in de practijk blijkt, dat er vele bloedbeelden zijn, waarin jeugdvormen worden gevonden doch geen metamyelocyten. Echter heb ik, om de verwarring in namen niet nog grooter te maken, mij gehouden aan die van SCHILLING.

Het schema van SCHILLING voldoet volkomen in de practijk; de verschuiving naar links is een klinisch waardevol symptoom evenals het ontbreken ervan; zij is een objectief betrouwbaar verschijnsel en verdient beschouwd te worden bij vele chirurgsche en alle niet volkomen duidelijke ziektegevallen, daar het bovendien niet meer tijd kost een differentiaaltelling te maken met inachtname der verschuiving.

Met mijne onderzoekingen heb ik tevens trachten aan te toonen, dat men niet alleen de kernen moet beschouwen maar dat het protoplasma en zijn verschillende veranderingen van integreerend belang kunnen zijn. Het is een eisch op degeneratieverschijnselen aan de cellen te letten en deze systematisch te rangschikken, daar van verschillende afwijkingen nog niet

vaststaat, of het een jeugd- of degeneratie-teeken is of wel een bewijs van onrijpheid.

Voor het beoordeelen van een bepaalden ziektetoestand of het vaststellen ervan, is het kennen van het aantal leucocyten van geen waarde tegenover hetgeen ons de verschuiving der neutrophiele cellen volgens ARNETH-SCHILLING kan leeren. Het is niet geoorloofd op het aantal leucocyten alleen een ziekte of afwijking uit te sluiten of aan te nemen.

Vele opvattingen staan oppervlakkig beschouwd lijnrecht tegenover elkaar, maar wanneer men de schrijvers nauwkeurig met elkaar vergelijkt, blijkt het wel, dat zij niet zoover van elkaar afstaan als men wel zou meenen, wanneer men hunne polemieken leest: zoo is ARNETH gedeeltelijk bekeerd tot de leer, dat het verbruik niet de eenige oorzaak der verschuiving naar links is; zoo is SCHILLING teruggekomen van zijne apodictische verklaring, dat de gradueele segmenteering volkomen toeval is bij een zekere rijpheid der cel.

De verschillende meeningen omtrent de vragen der indeeling der cellen en celsystemen zijn niet verder beschouwd.

Aan de verschuiving naar rechts dient ruime aandacht te worden besteed vanwege de principieele beteekenis daarvan.

Literatuur.

Albrecht. Münch. Med. W. 1907, No. 26.

Alder. Schweiz. Med. W. 1921, No. 19.

J. Arneth. Deutsch-Med. Woch. 1904, No. 2 en 3. Münch. Med. Woch. 1904, No. 45, Zeitschr. f. Klin. Med. Bd. 57, Heft 3 en 4. Zeitschr. f. Klin. Med. 64, Heft 2 en 3. Zeitschr. f. Klin. Med. Bd. 66. Deutsch-Arch. f. Klin. Med. Bd. 87, Heft. 1 en 2. Deutsch-Arch. f. Klin. Med. Bd. 94, Heft 1 en 2. Beitrage z. Klin. d. Infekt. Kr. Ergebnisse 1912. Deutsch-Med. W. 1912, No. 52. Deutsch-Med. W. 1916, No. 51. Die Qualitative Blutlehre. Monographie 1920. Deutsch-Med. W. 1921, No. 47 en 52.

Aynaud en Jeanet. Traité du sang 1913.

Baer. Deutsch-Arch. f. Klin. Med. Bd. 112, Heft 1 en 2.

N. Benstz. Ned. Tijdschr. v. Gen. 1918. I Helft. No. 2.

v. Bonnsdorf. Fol. Haematol. Bd. 9. Archiv. Klin. Beiträge V (1913).

Bourmoff und Brugsch. Zeitschr. f. Klin. Med. Bd. 63. Heft 5 en 6.

Th. Brugsch. Zeitschr. f. Klin. Med. Bd. 64 en 66.

Th. Brugsch und V. Schilling. Fol Haematol. 1908 Bd. 6. Heft 4.

Busse. Münch-Med. W. 1910 Nr. 2.

Cabot. Americ Journ. 1913.

Carasco. Fol. Haematol. Bd. 19.

Catoir. Deutsch. Med. W. 1907. Nr. 40.

Chaimberlain en Vedder. Fol. Haematol. Bd. 14.

Deetjen. Arch f. Anat und Phijs. 1906.

Deuszing. Med. Klin. 1920 Nr. 28.

Dunger. Deutsch Arch. f. Klin. Med. Bd. 91.
Faber en Stärcke. Ned. Tijdschr. v. Gen. 1908 I Helft Nr. 14
L. Falkenstein. Brun's Beiträge. Bd. 119. Helft Nr. 14.
Fleter. Journ. of Amer. Med. Ass. 1907. Nr. 7.
Gräfenberg. Arch. f. Gyn. Bd. 85. Heft 2.
Grawitz und Grüneberg. Die zellen des menschlichen Blutes im ultravioletten Lichte 1906.
I. Gräff. Berl. Klin. W. 1921. Nr. 4.
Flesz und Schoszberger. Jahrb. f. Kinderheilk. Bd. 62.
J. de Haan. Bijdrage tot de kennis der levensverschijnselen der witte bloedlichaampjes. (Dissertatie 1920).
Haentjes. Ned. Tijdschr. v. Gen. 1907. II Helft. Nr. 24.
Haberlandt. Zeitschr. f. Biologie Bd. 69.
Hesz. Deutsch. Arch. f. Kl. Med. Bd. 137.
Hiller. Fol. Haematolog. 1905 Nr. 2.
Himmelheber. Med. Klin. 1907 Nr. 36.
Hirschfeld. Lehrbuch der Blutkrankheiten. Monographie 1918.
Horvath. Compt. rend. XVI congres int. 1909.
Hynek. Fol. Haematol. Bd. 7 Heft 2.
N. v. Jagic. Wien. Klin. W. 1917 Nr. 48.
Die diagnostische Verwertung des Leukozytenbildes bei Infektionskrankheiten. Monogr. 1919.
W. Kop. De normale verhoudingen der bloedcellen in de tropen. Dissertatie 1920.
Kaplan. Fol Haematol Bd. 7. Heft 2.
Kohl. Mitt aus den Grenzgeb. Bd. 22.
Kothe und Sonnenburg. Deutsch Zeitschr (Chir. Bd. 100).
Kothe. Berl. Klin. W. 1908 Nr. 36. Münch. Mid. W. 1909 Nr. 22.
Kostlivy. Mitterl. aus d. Grenzgeb. Bd. 18.
A. Mayer. Zeitschr. f. Klin. Med. Bd. 93.
Mauriae. Paris Medical 1921 Nr. 21.
Meyer-Estorf. Deutsch. Med. W. 1919 Nr. 44.
Morawitz. Handb. d. inn. Med. Mohr-Stähelin 1912.
M. Neeb. Meded. v. d. Burg. Gem. D. in N.—I. 1920 Deel II.
O. Naegeli. Blutkrankheiten und Blutdiagnostik 1919. Kraus und Brugsch.

Pappenheim. Atlas der menschlichen Blutzellen 1905.
Fol. Haematol Bd. 5.
Fol. Haematol Bd. 24.
Kraus und Brugsch.
Pollitzer. Wien med. W. 1907. Nr. 18 en 19.
Deutsch Arch. f. Klin. Med. Bd. 4. Heft 1 en 2.
Paulicek. Fol. Haematol. Bd. 4. Heft 6.
Pottenger. Journ. of the Am. Med. ass. 1909 Nr. 25.
Pribram. Deutsch arch. f. Klin. Med. Bd. 116.
J. van Rooyen. Phagocytose en Immuniteit. Dissertatie 1915.
Rebattu. 1913. Modif. sous l'influence de Radium.
Rieux. Arch d. Mal. d. coeur etc. Juni 1920.
V. Schilling. Fol. Haematolog Bd. 6. Heft 4. Fol. Haematolog Rd. 12. Archiv 1. Fol. Haematolog Bd. 13. Deutsch Med. W. 1911 Nr. 25. Deutsch Med. W. 1913 Nr. 41. Deutsch Med. W. 1921 Nr. 27 en 52. Zeitschr. f. Klin Med Bd. 89. Heft 1 en 2. Zeitschr. f. Klin. Med. Bd. Berl. Klin. W. 1921 Nr. 8 en 4. Berl. Klin W. 1920 Nr. 38. Das Blutbild and seine klinische Verwerking. Monagraphie 1912 Zeitschr. f. ärtzlich-soz V-wesen 1921 Heft 6.
Sabrazès. Traité du Sang 1913.
C. Schindler. Deutsch arch. f. Klin. Med. 1915,
Türk. Vorlesungen über Klin. Haemotologie. 1912. Wien Klin. W. 1905 Nr. 17. Wien Klin. W. 1907 Nr. 6.
Unger. Minuk. Med. W. 1921 Nr. 15.
Weigeldt. Deutsch arch. f. Klin. Med. Bd. 106. Heft. 5 en 6.
Weidenreich. Die Leukozyten und verwandten zellformen Monographie 1911. Arch. f. mikr. Anat. d. Entwuk gesch. Bd. 72.
R. Weiss. Münch. Med. W. 1921. Nr. 31.
Wollenberg. Zeitschr. f. Klin. Med. Bd. 91 Heft 5 en 6.
Zahn. Verhoudt des X Int. Med. Kongres. 1890 Bd. II.
Zangemeister und Gans. Mund. Med. W. 1909. Nr. 16.
Zelenski. Wien. Klin. W. 1906. Nr. 40.

Inhoud.

	Bladz.
Inleiding.	9
Historisch critisch overzicht.	11
Opmerkingen vóór het eigen onderzoek . . .	54
ARNETH's Ergebnisse in 1919	70
Pneumonia crouposa	74
Typhus abdominalis	86
Meningitis specifica et suppurativa; Angina . .	92
Uitputting van het beenmerg	96
Duur der reconvalescentie	104
De beteekenis van de verschuiving naar links voor diagnose en beoordeeling van den toestand . .	116
Slotbeschouwing	129